

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1929

N°

THÈSE

57

pour

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre BOURGEOIS

Né à Breurey (Haute-Saône), le 25 Juin 1901

Contribution à l'étude
de la Myasthénie

(Maladie d'Erb. Goldflam)

Président : M. Georges GUILLAIN, Professeur

EDITIONS MÉDICALES N. MALOINE

27, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 27

PARIS 1929

LA MYASTHÉNIE
MALADIE D'ERB-GOLDFLAM

DU MÊME AUTEUR

MEDECINE GÉNÉRALE

- Quelques aspects cliniques des manifestations articulaires de la syphilis tardive**, en collaboration avec M. Mathieu-Pierre Weil. — PRESSE MÉDICALE, 1925, p. 538-540.
- Les formes cliniques de la syphilis articulaire de l'adulte**, en collaboration avec M. Gilbert Dreyfus. — GAZETTE DES HOPITAUX, 1925, n° 31 (18 avril), et n° 33 (25 avril).
- Un cas de mycosis fongoïde**, en collaboration avec M. Lortat-Jacob. — BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE DERMATOLOGIE ET DE SYPHILIGRAPHIE, 8 juillet 1926.
- La glycémie dans les dermatoses**, en collaboration avec M. Lortat-Jacob. — BULL. ET MÉM. DE LA SOC. MÉD. DES HOP. DE PARIS, 1926.
- Collaboration à la « Vie Médicale », années 1924, 1925 et 1926 :**
- Un cas d'embolies graisseuses à forme cérébrale à la suite de fracture de jambe. 26 décembre 1924.
 - Les aphasies, 17 mars 1924.
 - Le pronostic des congestions pulmonaires. 18 juin 1925.
 - Qu'est-ce que le bactériophage ? 15 janvier 1926.
 - L'origine des corps étrangers articulaires. 22 janvier 1926.
 - La prophylaxie de la diphtérie, 30 août 1926.
 - La migraine. 29 octobre 1926.

NEUROLOGIE

- Spasme des paupières post-encéphalitique**, en collaboration avec M. P. Sainton. — REVUE D'OTO-NEURO-OCULISTIQUE, 1925, p. 779-782.
- Aphasie de Wernicke par abcès cérébral d'origine otitique** en collaboration avec MM. Laignel-Lavastine, Halphen et Djiropoulos. — REVUE D'OTO-NEURO-OCULISTIQUE, mai 1927.
- Géodermie génito-dystrophique avec rhumatisme chronique et vagotonie**, en collaboration avec M. Laignel-Lavastine. — SOCIÉTÉ MÉDICALE DES HOPITAUX DE PARIS, 24 juin 1927.
- Etude électromyographique de deux cas de myasthénie** en collaboration avec MM. G. Guillaïn et A. Thévenard. — SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE, février 1929.
- Deux cas de myasthénie**, en collaboration avec MM. G. Guillaïn et P. Schmite (en préparation).

PSYCHIATRIE

- Schizophrénie évoluant à la suite d'une intervention chirurgicale**, en collaboration avec MM. Laignel-Lavastine et Pierre Kahn. — SOCIÉTÉ DE PSYCHIATRIE, 17 mai 1927.
- Un cas d'« interprétose » symptomatique d'un état hypomaniaque**, en collaboration avec M. Laignel-Lavastine. — SOCIÉTÉ DE PSYCHIATRIE, 23 juin 1927.
- Hémorragie intestinale par traumatisme rectal chez une paralytique générale**, en collaboration avec MM. Laignel-Lavastine et Pierre Kahn. — SOCIÉTÉ DE PSYCHIATRIE, 23 juin 1927.
- Hallucinations lilliputiennes au cours d'une psychose alcoolique subaiguë** en collaboration avec M. Laignel-Lavastine. — SOCIÉTÉ CLINIQUE DE MÉDECINE MENTALE, juin 1927.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1929

N°

THÈSE
pour
LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Pierre BOURGEOIS

Né à Breurey (Haute-Saône), le 25 Juin 1901

Contribution à l'étude
de la Myasthénie

(Maladie d'Erb. Goldflam)

Président : M. Georges GUILLAIN, Professeur

EDITIONS MÉDICALES N. MALOINE

27, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 27

PARIS 1929

LE DOYEN :

M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

MM.

Hydrologie, thérapeutique et climatologie.....
Anatomie.
Anatomie médico-chirurgicale
Physiologie.
Physique médicale.
Chimie organique et chimie générale.....
Bactériologie.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....
Pathologie et thérapeutique générales.....
Pathologie médicale
Pathologie chirurgicale
Anatomie pathologique
Histologie.
Pharmacologie et matière médicale.....
Thérapeutique.
Hygiène.
Médecine légale
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
Pathologie expérimentale et comparée.....

M. VILLARET.
ROUVIÈRE.
CUNÉO.
ROGER.
STROHL.
DESGREZ.
LEMIERRE.
BRUMPT.
Marcel LABBÉ.
N...
LECÈNE.
ROUSSY.
CHAMPY.
TIFFENEAU.
LOE PER.
TANON.
BALTHAZARD.
MÉNÉTRIER.
RATHERY.
CARNOT.
BEZANÇON.
ACHARD.
N...

Clinique médicale }

Hygiène et clinique de la première enfance.....
Clinique des maladies des enfants.....
Clinique des maladies mentales et des maladies de
l'encéphale
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....
Clinique des maladies du système nerveux.....
Clinique des maladies infectieuses.....

LEREBOULLET.
NOBECOURT.

Clinique chirurgicale }

Clinique ophtalmologique
Clinique urologique.

H. CLAUDE.
GOUGEROT.
GUILLAIN.
TEISSIER.
DELBET.
HARTMANN.
LEJARS.
GOSSET.
TERRIEN.
LEGUEU.
COUVELAIRE.

Clinique d'accouchements }

Clinique gynécologique
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....
Clinique thérapeutique médicale.....
Clinique oto-rhino-laryngologique
Clinique thérapeutique chirurgicale.....
Clinique propédeutique
Clinique de la tuberculose.....
Professeur sans chaire.....

BRINDEAU.
JEANNIN.
J.-L. FAURE.
OMBRÉDANNE.
VAQUEZ.
SEBILEAU.
DUVAL.
SERGENT.
L. BERNARD.
BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI.	Pathologie médicale.
ALAJOUANINE .	Neurologion et psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique.
BROCC.	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ.	Pathologie médicale.
CADENAT.	Pathologie chirurgicale.
CHABROL.	Pathologie médicale.
CHIRAY.	Pathologie médicale.
CLERC.	Pathologie médicale.
DEBRÉ.	Hygiène.
DOGNON	Physique.
DONZELOT ...	Pathologie médicale.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FISSINGER ...	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expériment.
GATELLIER ...	Pathologie chirurgicale.
HARVIER.	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER .	Urologie.
HOVELACQUE. .	Anatomie.

MM.

HUTINEL.	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LÉVY-SOLAL ..	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LHERMITTE ...	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU.	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT ...	Bactériologie.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHT Fils...	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphi- graphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL. ..	Obstétrique.
VELTER.	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET.	Pharmacologie.
GUÉNIOT.	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.

MM.

RETTERER. ...	Histologie.
ZIMMERN.	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

ALGLAVE Clinique chirurgicale.
AUVRAY Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. ... Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE ... Clinique médicale.
LE LORIER ... Clinique obstétricale.

MM.

LÉRI Clinique médicale.
MOCQUOT Clinique chirurgicale.
PROUST Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. ... Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLET-BERT.		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Au Professeur Alexandre DESGREZ
Membre de l'Institut

*Témoignage de ma reconnaissance émue
et de mon filial attachement.*

A mon Maître et Président de Thèse

M. le Professeur Georges GUILLAIN

Professeur de Clinique des maladies du système nerveux

Médecin de la Salpêtrière

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*en remerciement pour la bienveillance qu'il
m'a toujours témoignée et en signe de res-
pectueuse affection.*

A mon Maître

M. le Professeur Fernand WIDAL
Professeur de Clinique médicale
Médecin de l'Hôpital Cochin
Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine
Grand Officier de la Légion d'Honneur

In Memoriam.

A mon Maître

M. le Professeur Henri CLAUDE
Professeur de Clinique des maladies mentales
Médecin de l'Asile Sainte-Anne
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Stage

1919-1920. M. le Professeur HARTMANN.

Externat

1920-1921. M. le Professeur Pierre DELBET.

1921-1922. M. le Professeur VAQUEZ.

Internat

1922. M. le Docteur PISSAVY.

1923. M. le Professeur Fernand BEZANÇON.

1924-1925. M. le Docteur VURPAS.

M. le Docteur SAINTON.

1925-1926. M. le Docteur LORTAT-JACOB.

M. le Professeur Pierre TEISSIER.

1926-1927. M. le Professeur agrégé LAIGNEL-LAVASTINE.

M. le Professeur WIDAL.

1927-1928. M. le Professeur Georges GUILLAIN.

A mes autres Maîtres dans les Hôpitaux :

M; le Professeur agrégé OKINCZYC, M. le Docteur LEVEUF, M. le Professeur agrégé DONZELOT, M. le Docteur Mathieu-Pierre WEIL, M. le Docteur LEGRAIN, M. le Docteur LARGEAU, M. le Docteur MAY, M le Docteur MOREAU, M. le Professeur agrégé ALAJOUANINE, M. le Docteur LEHELLE, M. le Docteur PETIT-DUTAILLIS, M. le Docteur Yvan BERTRAND.

A M. le Professeur Henri ROUVIÈRE

A M. le Docteur Georges BOURGUIGNON

Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Electroradiologiste de la Salpêtrière

qui nous a dirigé dans la rédaction d'une partie de ce travail, en témoignage de respectueuse et reconnaissante affection.

A mes Maîtres de Conférence

M. le Docteur Jacques-Charles BLOCH

Chirurgien des Hôpitaux

M. le Docteur Lucien DE GENNES

Médecin des Hôpitaux

A la mémoire de mes deux Camarades

Jean TOURNEIX
et Adrien HARBURGER

A tous mes Amis,

INTRODUCTION

Avant de commencer la description de la maladie d'Erb-Goldflam et l'exposé de nos propres recherches, nous croyons utile d'indiquer brièvement ici la difficulté et aussi l'intérêt de l'étude de la myasthénie.

Notre travail, réalisé à la clinique des malades du système nerveux et au service d'électrothérapie de la Salpêtrière, nous a conduit à un certain nombre de conclusions qui, croyons-nous, apportent une notable contribution à la connaissance de cette affection.

Notre apport personnel consiste surtout en une étude de la myasthénie par des méthodes nouvelles qui n'avaient pas encore été appliquées à cette maladie, c'est le cas de la mesure des variations de la chronaxie et de l'inscription des courants d'action musculaires. De plus, nous avons profité de l'observation de quelques nouveaux cas cliniques et anatomiques pour préciser les caractères des divers symptômes, étudier les altérations anatomiques, contrôler enfin les variations de certaines données biologiques : pH, réserve alcaline, métabolisme basal, calcémie, formule sanguine, etc...

Nous croyons que notre travail a été utile pour les résultats concrets qu'il apporte et aussi parce qu'il indique la voie à de nouvelles recherches et constitue l'amorce de nouvelles études.

Nous n'apportons pas cependant de solution à tous les problèmes que pose l'étude de la maladie d'Erb-Goldflam.

Il est curieux de constater en effet que depuis plus de cinquante ans la myasthénie possède une symptomatologie assez nettement déterminée et constitue une entité nosologique bien définie, ses symptômes sont parfaitement connus et son diagnostic relativement facile ; par contre la cause même de l'affection reste indéterminée, et l'on est frappé par la variété, la multiplicité et aussi la fragilité des hypothèses qui ont été émises quant à son origine. La plupart ne reposent

pas sur une base certaine. Leur point de départ réside dans la constatation d'un petit fait clinique, anatomique ou expérimental, secondaire et contingent, qui est aussitôt érigé en loi générale, sans tenir compte des observations négatives. De telles théories constituent autant de constructions fragiles qui ne résistent pas à une critique serrée.

Si au contraire le chercheur ne veut retenir que les faits précis et constants, s'il n'oublie pas que les phénomènes observés sont de qualité diverse et par suite de valeur inégale, il arrive à établir des rapprochements entre la myasthénie et d'autres affections, il précise les limites de nos connaissances, simplifie les données du problème, mais ne parvient pas à le résoudre. Ses conclusions, si elles sont l'aboutissant logique de ses recherches comportent, pour une part, l'aveu de son ignorance.

Cette ignorance tient un peu à la rareté des cas de myasthénie et surtout à la nature même de cette affection.

La maladie d'Erb fait partie, en effet, d'un groupe d'affections qu'il est difficile de classer, et dont la position dans la pathologie générale reste imprécise. Certains la décrivent parmi les maladies des muscles, d'autres en font une affection nerveuse, d'autres enfin la rangent dans le groupe des altérations des glandes endocrines ou dans celui des troubles du système neuro-végétatif.

Chacun de ces groupes possède des moyens d'étude et pour tout dire, une « méthode » qui lui est propre, et qu'il suffit d'appliquer à chaque affection correspondante pour arriver à quelque résultat. Hésitant à classer la myasthénie dans tel ou tel groupe, on hésitait aussi à lui appliquer telle ou telle méthode.

Ainsi s'explique que les recherches aient été divergentes et que leurs résultats se présentent dans un ordre si dispersé qu'il est difficile d'en réaliser la synthèse.

Dans la règle cependant, la myasthénie, considérée comme une affection du système nerveux, a été observée surtout dans les services de neurologie. On l'a donc étudiée par la méthode anatomo-clinique.

Il faut reconnaître qu'appliquée à la myasthénie cette méthode n'a pas apporté de conclusions importantes : les symptômes en effet sont variables d'un instant à l'autre et échappent à toute systématisation; les lésions anatomiques de leur côté, sont remarquables par leur inconstance, leur atypie et leur polymorphisme. Du rapprochement de ces deux ordres de faits il n'est pas possible de tirer de conclusions.

Devant l'échec de cette méthode on s'est adressé à d'autres instruments de recherche : c'est alors que les études biochimiques et l'analyse des perturbations du système vago-sympathique furent mises en honneur; on leur fit confiance.

Les études biochimiques malgré leur apparente précision sont souvent difficiles; certains éléments auxquels on accorde maintenant une grande importance, n'existent qu'à l'état de traces dans les humeurs ou les viscères, les dosages infinitésimaux pratiqués sur des quantités relativement faibles de produits, comportent de nombreuses possibilités d'erreurs, qui sont ensuite multipliées par des coefficients très élevés. C'est dire que si certaines analyses chimiques apportent des données essentielles, d'autres ne fournissent que des résultats discutables qui ne peuvent servir de base à une théorie pathogénique.

L'étude du système vago-sympathique conduit à de plus grandes erreurs. Ce système, s'il réagit à toutes les perturbations nerveuses ou humorales, ne joue le plus souvent qu'un rôle de témoin; ses réactions sont d'ailleurs instables, fugaces, variables d'un instant à l'autre; la même réaction peut être obtenue avec les excitants les plus divers, aussi l'intensité d'une réaction ne peut mesurer l'intensité du trouble pathologique que l'on étudie. D'ailleurs les moyens d'étude eux-mêmes sont infidèles, la signification des épreuves les plus classiques est maintenant discutée. Aussi doit-on émettre des doutes sur la valeur de tels procédés de recherche : l'interprétation de leurs résultats n'est possible que si l'on admet à priori certaines données dont l'exactitude n'est pas vérifiée.

Restait la méthode expérimentale. Sa mise en œuvre est entourée de nombreuses difficultés qui tiennent à plusieurs causes : les constatations faites chez l'homme en pathologie ne sont pas superposables aux résultats expérimentaux observés chez l'animal; d'autre part, la myasthénie n'étant définie que par un ensemble de symptômes cliniques, il n'existe pas de test biologique, anatomique ou autre qui permette de la déceler et de la mesurer chez l'animal.

Devant l'échec relatif de ces diverses méthodes, nous nous sommes adressés surtout à l'analyse des phénomènes neuro-musculaires élémentaires, en étudiant l'excitabilité des nerfs et des muscles, ou mieux les transformations dynamiques de cette excitabilité par la mesure des variations de la chronaxie et par l'inscription des courants d'action. Ces procédés d'investigation ont l'avantage d'être plus précis que la simple observation clinique. Les expériences qui les révèlent n'intro-

duisent qu'un minimum de causes d'erreur et peuvent être facilement répétées et contrôlées.

Par contre ces études électro-physiologiques constituent surtout un moyen d'analyse qui aide grandement à la compréhension des phénomènes neuro-musculaires; il permet des rapprochements, des comparaisons heureuses entre l'état normal et l'état pathologique, mais n'intervient guère dans l'élaboration d'un travail de synthèse.

Nous avons jugé bon de faire précéder notre travail de ce court exposé critique pour bien montrer la difficulté et la complexité des recherches dans le domaine de la myasthénie.

Ces critiques ne doivent pas être interprétées comme un signe de découragement, ou comme un aveu d'impuissance. Il est possible, il est même nécessaire d'associer une connaissance exacte des difficultés à venir à un certain optimisme, à une certaine ardeur qui pousse à la recherche.

Un premier travail de critique des méthodes anciennes et de leurs résultats était nécessaire. Mais ce travail ne peut être véritablement fécond que s'il fait la place nette pour de nouvelles constructions.

Il est possible que dans l'avenir des procédés de colorations plus délicats, des examens anatomiques plus fins, permettent de découvrir une lésion bien localisée et véritablement spécifique de la myasthénie.

C'est plutôt dans le domaine de la physiologie pathologique que devront se diriger les recherches futures.

Nous croyons avoir établi qu'il n'y a pas de différence de nature entre les phénomènes de fatigue chez le myasthénique et chez le sujet normal, il semble donc que la myasthénie bénéficiera de toutes les recherches physiologiques qui aideront à la compréhension de la fatigue normale.

Des modifications quantitatives et enregistrables comme les variations de la chronaxie peuvent servir de test permettant d'affirmer qu'un animal est ou n'est pas en état de myasthénie. Cette constatation aidera, semble-t-il, les expérimentateurs dans leurs recherches.

Il est logique de supposer, d'autre part, que par de nouvelles techniques, on arrivera à trouver dans les humeurs ou dans les sécrétions des myasthéniques, un produit d'origine toxique ou microbienne, cause de l'affection.

Il y aura lieu d'étudier alors ce ou ces produits toxiques et de comparer leur action à celle d'agents chimiques ou biologiques qui réalisent

chez l'animal des états analogues à la myasthénie, comme par exemple la vératine ou l'acide monobromacétique.

Ce sont là autant d'indications de travaux que nous nous proposons de poursuivre.

Dans l'étude d'une affection aussi mystérieuse que la maladie d'Erb, il est nécessaire en effet de multiplier les opérations de contrôle et les instruments d'investigation, de procéder par cheminements parallèles, en un mot « de faire partout des dénombrements si entiers » et des revues si générales que l'on soit assuré de ne rien omettre ».

Ainsi arrive-t-on à faire quelque progrès vers la connaissance d'une vérité toute relative.

C'est pour nous un devoir de ne pas terminer cette introduction sans adresser nos remerciements émus à ceux de nos maîtres qui nous ont guidés et conseillés dans nos études.

Notre pieux souvenir va d'abord à la mémoire de notre regretté maître, le Professeur Fernand Widal, qui nous a fait le grand honneur de nous compter parmi ses élèves.

Nous tenons à exprimer à M. le Professeur Georges Guillaïn, qui nous a inspiré ce travail, notre reconnaissance pour tout ce qu'il nous a enseigné. Par ses avis et par son exemple, il nous a fait comprendre l'importance des examens méthodiques et nous a donné le goût des études neurologiques. Nous tenons à lui dire ici nos remerciements et aussi notre profonde et respectueuse affection.

Nous remercions vivement le D^r G. Bourguignon qui nous a accordé la plus large hospitalité dans son service et nous a aidé dans la rédaction d'une partie de ce travail sans ménager ni son temps, ni ses conseils. Qu'il trouve ici l'expression de notre vive gratitude.

Ce travail comporte cinq parties.

La première est consacrée à l'étude de la symptomatologie de la myasthénie. Nous reprenons point par point la description des principaux symptômes et nous joignons à cet exposé clinique l'indication des principales recherches chimiques et biologiques que nous avons pratiquées.

Dans la seconde partie nous rapportons les résultats de l'examen de deux cas anatomiques personnels. Nous comparons ces résultats à l'ensemble des recherches anatomiques faites antérieurement.

La troisième partie est une étude électrophysiologique de la Myasthénie. Elle envisage successivement l'analyse de la réaction myasthénique classique, l'étude des variations de la chronaxie dans les états myasthéniques, et enfin la description et l'interprétation des résultats fournis par l'inscription des courants d'action musculaires par la méthode électromyographique.

La quatrième partie est constituée par une étude critique des diverses théories pathogéniques de la Myasthénie.

Enfin dans la cinquième partie nous passons en revue les divers procédés thérapeutiques.

HISTORIQUE

Nous ne ferons que signaler rapidement les principales étapes de l'histoire clinique, anatomique et pathogénique de la myasthénie bulbo-spinale, nous réservant de mentionner à chacun des chapitres ultérieurs les noms des principaux auteurs qui se sont attachés à la description de tel ou tel point particulier.

Un premier groupe de travaux en quelque sorte *précurseurs* signale que chez certains malades on peut observer des troubles à caractère bulbaire, capables d'entraîner la mort, sans qu'il soit constaté à l'autopsie de lésions anatomiques des centres nerveux. Ce sont des cas de ce genre qui sont signalés d'abord par Hallopeau, par Déchery dans sa thèse, enfin et surtout par Winks qui, en 1877, décrit un cas de paralysie bulbaire avec atteinte des muscles de la respiration, terminé par la mort, et dans lequel l'autopsie ne révéla aucune lésion anatomique décelable par les procédés en usage à cette époque.

En 1878 se place la description magistrale d'Erb, faite au Congrès de Médecine de Wiesbaden. Celui-ci rapporte trois cas cliniques. Il s'agit de sujets qui présentent des troubles parétiques des nerfs crâniens et cervicaux supérieurs avec en particulier un ptosis double, une légère parésie de la musculature extrinsèque de l'œil, de la faiblesse de la mastication et une parésie des muscles de la nuque. A ces symptômes essentiels s'ajoutent des troubles de la déglutition, de la faiblesse des membres supérieurs et inférieurs. Enfin, Erb insiste sur le fait qu'il n'existe pas d'amyotrophie ni de troubles de la sensibilité. Ce tableau clinique ressemble, dit-il, à sa paralysie bulbaire de Duchenne sans que l'on puisse l'y assimiler. Il isole donc un syndrome nouveau qu'il déclare « vraisemblablement d'origine bulbaire », mais il n'apporte aucun fait anatomique et aucune autopsie à l'appui de ses dires.

On entre ainsi dans une *première phase* de l'histoire de la myasthénie, *phase de description clinique*, qu'amorce ce travail d'Erb et que vont compléter les publications ultérieures :

Le travail d'Oppenheim publié en 1887 est constitué par une observation « sur un cas de paralysie bulbaire » chronique sans constatation anatomique ». Il est noté dans cette observation l'absence d'atrophie musculaire, l'absence de troubles des réactions musculaires électriques, la fréquence des rémissions et l'absence de lésions anatomiques.

En 1892, Hoppe, de son côté, insiste sur l'absence d'atrophie et de troubles de l'excitation électrique des muscles, sur l'atteinte électrique du facial supérieur et de la 3^e paire crânienne et sur l'intégrité des muscles du territoire du grand hypoglosse. Lui aussi constate des rémissions et des variations rapides dans l'intensité des symptômes et l'absence de lésions anatomiques à l'autopsie.

En 1893, Goldflam met bien en valeur le symptôme essentiel de la myasthénie qui est la fatigabilité des muscles.

Enfin, en 1900, contrairement aux idées d'Oppenheim, Campbell et Bramwell affirment que l'atrophie musculaire constitue un des caractères les plus importants de la maladie. A cette date on peut considérer la description clinique de la myasthénie comme achevée, les travaux ultérieurs ne porteront que sur quelques points de détail.

Parallèlement à l'étude clinique se développait l'étude des réactions électriques dans la myasthénie. Les premiers auteurs avaient insisté sur le fait que dans la myasthénie les réactions électriques restaient normales. En 1895, Jolly décrit une réaction d'épuisement qu'il appelle myasthénique et qu'il considère comme spécifique de cette maladie.

Après le travail de Jolly, un certain nombre d'auteurs mettent en doute la spécificité de la réaction myasthénique. Ils montrent qu'il ne s'agit que d'une simple réaction de fatigue que l'on peut observer dans les affections les plus diverses.

Les recherches électriques en restent à ce point jusqu'aux travaux tout récents que nous étudierons plus spécialement et qui portent sur les variations de la chronaxie au cours des états myasthéniques.

La description clinique achevée, on s'attache à découvrir les lésions anatomiques de la myasthénie; c'est sur ce point que portent

les principaux efforts des chercheurs dans la période qui va de 1900 à 1914 environ.

Un des caractères essentiels de la myasthénie d'après les descriptions d'Erb et d'Oppenheim était l'absence de lésions anatomiques, malgré la présence d'un syndrome net de paralysie bulbaire. Cependant Laquer et Weigert publient les premiers un cas de myasthénie à l'autopsie duquel on trouve une tumeur maligne du thymus et des lésions musculaires constituées par des amas cellulaires qui semblent identiques en tous points aux lésions thymiques. Ces deux auteurs sont amenés à conclure que les lésions musculaires doivent être considérées comme des métastases de la tumeur thymique. Après ce premier travail l'attention est attirée d'une part vers la possibilité de lésions du thymus et des autres glandes endocrines, et d'autre part, vers la recherche de lésions musculaires microscopiques.

Buzzard publie ensuite, en 1905, d'importantes observations portant sur 5 cas de myasthénie, dans lesquels il observe une lésion musculaire constante, constituée par des amas lymphocytaires dans les espaces péri-vasculaires auxquels il donne le nom de « lymphorragies »; ces exsudats lymphorragiques sont d'ailleurs retrouvés dans la plupart des tissus de l'organisme.

Sur ces constatations anatomiques se crée bientôt une conception pathogénique de la myasthénie qui, au lieu d'en faire une affection purement nerveuse, la considère comme une maladie générale à lésions surtout musculaires.

Ultérieurement les recherches anatomiques portent sur trois ordres de faits.

On s'attache à dépister l'atteinte du système nerveux et surtout du système nerveux central. Les méthodes d'histo-pathologie nerveuse les plus fines furent employées par divers neurologues et particulièrement par des auteurs français comme Raymond Alquier, Déjerine, Thomas et Caude.

On recherche d'autre part les lésions musculaires qu'avait indiquées le travail de Buzzard; c'est ce qu'étudient surtout les travaux de Laquer et Weigert, de Link, de Marinesco, de Roussy et Rossi.

Enfin, l'état anatomique des glandes endocrines est aussi le sujet d'études importantes. Après la constatation par Laquer et Weigert, d'une tumeur maligne du thymus, il faut signaler les communications de Mandlebaum, de Celler et de Claude et Porak qui décrivent des lésions analogues du thymus.

Puis Raymond et Alquier, Link, Marinesco, Nazari, insistent sur l'existence de lésions du thymus et des capsules surrénales; Laignel-Lavastine et Boudon trouvent dans plusieurs cas des altérations du corps thyroïde.

Actuellement le problème de la nature et de la cause de la myasthénie est loin d'être résolu, mais un certain nombre de recherches constituent autant de travaux d'approche qui permettent de serrer de plus en plus près la solution.

a) *Dans le domaine anatomique* on continue à rechercher par des méthodes d'histologie fine, des lésions des centres nerveux, des muscles et des glandes endocrines.

b) *Parmi les recherches cliniques récentes*, il y a lieu de retenir celles qui portent sur divers facteurs étiologiques capables de créer soit la myasthénie vraie, soit des états myasthéniques proches de la maladie d'Erb-Goldflam : formes consécutives aux intoxications par gaz de combat, à l'urémie, états myasthéniques au cours de l'encéphalite épidémique (travaux de Grossmann, de Guillaïn, Alajouanine et Kalt, de Wimmer et Vedmand).

c) *Dans le domaine physiopathologique*, certaines recherches tendent surtout à pousser au maximum l'analyse du phénomène de la fatigue pathologique qui reste le symptôme caractéristique de la myasthénie. Il s'agit de savoir si cette fatigue est analogue ou différente de la fatigue physiologique, si son siège est dans le nerf, dans le muscle ou à la limite du nerf et du muscle, dans la plaque motrice. C'est à la compréhension du phénomène de fatigue que peuvent contribuer l'étude des courants d'action musculaire, l'inscription des courbes de fatigue et l'analyse des variations de la chronaxie.

D'autres travaux envisagent dans son ensemble le syndrome d'Erb-Goldflam et en recherchent la cause dans une perturbation de tel ou tel grand système. C'est ainsi que les recherches de Marinesco et de ses collaborateurs, et les travaux des auteurs allemands s'attachent à l'étude des réactions du système neuro-végétatif et à celle de l'action des extraits glandulaires. L'étude de la toxicité des urines, du sérum et en général des humeurs des myasthéniques a été poussée assez loin sans apporter de résultats concluants. Enfin les recherches bio-chimiques qui portent sur la teneur du sang en calcium et potassium, sur

la présence de gouanidine ou de méthyl-gouanidine dans le sang des malades atteints de myasthénie ont servi de base à certaines théories pathogéniques.

d) Certaines acquisitions *d'ordre thérapeutique* méritent aussi d'être signalées. Diverses médications ont été mises en action; parmi celles-ci nous ferons une place importante au traitement par injections hypodermiques ou intramusculaires d'extrait surrénal qui, comme nous le verrons plus loin, constitue à notre avis la thérapeutique de choix de la myasthénie grave.

Première Partie

ETUDE CLINIQUE

PREMIERE PARTIE

ETUDE CLINIQUE

Cette étude est faite depuis longtemps. Nous n'apportons pas ici de faits destinés à modifier profondément la description classique. Les symptômes essentiels de la myasthénie présentent cependant quelques caractères qui doivent être soulignés; à côté de ceux-ci il y a lieu de placer aussi certains signes accessoires qui méritent d'être retenus.

Après avoir indiqué brièvement les quelques notions étiologiques qui méritent d'être signalées, nous reprendrons successivement l'analyse des grands symptômes :

- 1) la fatigue;
- 2) les troubles oculaires;
- 3) les troubles de la mimique, de la phonation et de la déglutition;
- 4) les autres troubles neuromusculaires;
- 5) les troubles viscéraux et humoraux;
- 6) enfin, les troubles endocriniens et sympathiques.

Nous envisagerons ensuite les divers aspects cliniques de la myasthénie et les éléments de son diagnostic et de son pronostic.

Etiologie

Nous serons bref sur les données étiologiques de la myasthénie. Notons que c'est une affection qui se développe plus souvent chez la femme que chez l'homme, en général de 20 à 50 ans. Cependant on a pu l'observer très rarement avant 10 ans ou après 50 ans. C'est ainsi que Mailhouse vit un cas chez un enfant de 2 ans et demi, Goldflam chez un enfant de 4 ans et 9 mois, Kolischer chez un enfant de 5 ans. Un malade de Keschner était âgé de 69 ans.

Le rôle des *maladies infectieuses* semble certain. En effet, l'état de moindre résistance qui est créé par toute infection, par toute intoxi-

cation, semble un facteur prédisposant incontestable. Parmi ces maladies infectieuses signalons en particulier la grippe, la fièvre typhoïde (Sincler), la diphtérie (Grund, Kramer, Gerson), la scarlatine (Campbell). Siefel observa un cas de myasthénie immédiatement après une crise de rhumatisme articulaire aigu. Chez deux de nos malades nous avons retrouvé le paludisme.

La grossesse est un autre facteur étiologique important. Goldflam observa un cas de myasthénie qui se développa au cours d'une grossesse. Par contre une autre de ses malades fut enceinte trois fois de suite et la myasthénie présenta des rémissions pendant ces trois grossesses, puis reprit ultérieurement son évolution. Tilney rapporte l'histoire d'une femme de 24 ans chezqui les premiers symptômes de myasthénie apparurent immédiatement après la conception, augmentèrent de gravité durant la grossesse, s'accrochèrent encore durant le travail et se terminèrent par la mort quatre semaines après l'accouchement. Des cas semblables sont signalés aussi par Burr et Mac Carthy, par Hun, Blumer et Streeter. Il semble donc bien que la perturbation générale qu'apporte dans l'organisme l'état de grossesse, prédispose dans certains cas à l'apparition de la myasthénie.

Parmi les autres facteurs étiologiques, signalons tous les états dystrophiques; les malades myasthéniques seraient assez souvent des sujets délicats et anémiques.

Certains auteurs invoquent une sorte de prédisposition congénitale.

Enfin des associations de myasthénie et d'autres maladies nerveuses ont été signalées : association à l'infantilisme, à la myotonie, à la syringomyélie, à la maladie de Friedreich, à l'hémiatrophie faciale.

Reste à savoir si dans ces cas, comme nous le discuterons ultérieurement, on se trouve en face d'une myasthénie vraie ou d'un syndrome myasthénique au cours d'une maladie du système nerveux.

Enfin le caractère héréditaire de cette maladie n'est pas mentionné, sauf dans un cas de Marinesco.

La Fatigue

Goldflam le premier a montré que le caractère essentiel des troubles moteurs de la myasthénie était de se présenter plus comme une fatigabilité que comme une paralysie vraie. Il n'y a donc pas, du moins dans les formes du début, de paralysie ni de parésie, mais une

fatigue particulière de certains muscles avec perte graduelle de leur énergie au cours d'efforts répétés et retour rapide à l'état normal après une courte période de repos.

Cette fatigabilité se présente avec un certain nombre de caractères particuliers. Ce sont souvent les muscles dont le malade fait le plus grand usage qui sont les premiers touchés. Cette fatigue est *essentiellement variable*; elle paraît et disparaît, s'atténue ou s'accroît d'un jour à l'autre ou même d'un moment à l'autre sans cause appréciable. Une nuit de repos ou même quelques heures dans la journée suffisent à enlever la sensation de fatigue. Peu marqués le matin, ces troubles moteurs sont beaucoup plus intenses le soir. Nous avons noté dans un de nos cas que les troubles moteurs *augmentaient considérablement d'intensité immédiatement après le repas pour ensuite s'atténuer* et même disparaître, à un point tel que le malade, une demi-heure ou une heure après le repas, se sentait moins fatigable qu'à jeun.

Le froid augmente la fatigabilité. Elle est toujours plus marquée le soir que le matin.

Son apparition subite au cours de la marche peut déterminer des *chutes brusques avec dérobement subit des jambes* comme l'ont observé Tilney, Höllmoser et Boudon.

Cette fatigue et cette faiblesse sont d'ailleurs, dans la majorité des cas, limitées aux muscles et aux groupes musculaires mis en activité durant l'exécution d'un acte volontaire. Cependant des muscles adjacents ou même éloignés peuvent présenter les mêmes phénomènes.

Cette apparition de la fatigue dans certains groupes musculaires alors que d'autres se fatiguent nous a semblé particulièrement importante et digne d'être soulignée. Déjà Buzzard avait constaté chez un de ses malades que le ptosis était plus marqué quand les membres se fatiguaient. Nous avons constaté le même phénomène chez un de nos malades (Oud... obs. I) : il suffisait de lui faire exécuter un travail prolongé ou même de le faire compter à voix haute pendant un certain temps pour déterminer l'apparition d'un masque myasthénique assez particulier et l'accentuation progressive de la chute des paupières. Ces phénomènes s'accompagnaient d'une impression d'épuisement général; après un effort prolongé pour compter, notre malade se trouvait dans l'impossibilité de remuer ses membres. Nous avons retrouvé le même phénomène chez une autre malade que nous avons observée récemment dans le service du Docteur Lechelle.

Les actes purement réflexes dans la règle ne produisent pas de fati-

gue. Cependant Nielsen insiste sur le fait que la fatigue atteint non seulement les muscles soumis à notre volonté, mais aussi ceux qui en sont indépendants (intestin et colon).

Ce haut degré d'épuisement est en quelque sorte objectivé au moyen des *courbes ergographiques* qui montrent que les contractions musculaires obtenues pendant le premier mouvement ont une amplitude normale, mais si les mouvements se succèdent à un rythme assez accéléré, la force des contractions diminue rapidement. Ainsi Stiefel trouve dans un cas que la 15^e contraction des fléchissures des doigts, après 75 secondes de travail, ne possède plus que le tiers de l'intensité de la première; la 25^e, après 3 minutes, n'est plus qu'un huitième de l'énergie primitive, et la 70^e, après 6 minutes, un vingtième de la force de la première contraction. Quelques minutes de repos suffisent au muscle pour retrouver sa force originelle.

Chez notre malade Asp..., nous avons pratiqué la même expérience, en demandant au sujet de faire des contractions de la main toutes les 20 ou 30 secondes. Nous avons pu ainsi observer à la main droite que la première contraction donnait un chiffre de 21 au dynamomètre, la seconde, 15, la 3^e, 12. A la main gauche, on constatait une même courbe descendante avec 19 à la première contraction, 15 à la seconde et 12 à la troisième.

Il ne semble pas que cette fatigabilité se localise au seul système moteur. Albertoni a insisté sur ce que dans la myasthénie il y a non seulement épuisement neuro-musculaire rapide, mais aussi fatigue des grands mécanismes automatiques que nous étudierons plus loin : respiration, circulation et thermogénèse; il y a même épuisement de la sensibilité générale et de la sensibilité spécifique. L'état de dépression des facultés intellectuelles et psychiques que l'on peut constater dans bien des cas, rentre aussi dans le même groupe de symptômes. On a donc affaire, et c'est là sa conclusion, à un « épuisement des appareils nerveux à activité intermittente » et « à un état de fatigue continuelle des appareils à activité constante ».

Cet état de fatigabilité a pu être reproduit par les physiologistes en étudiant l'intoxication par la vératrine qu arrive à créer des états analogues.

Nous verrons ultérieurement comment l'étude des réactions électriques, des variations de la chronaxie et des courbes électro-myographiques peut contribuer à la compréhension de cet état de « fatigue » qui reste au point de vue clinique, le symptôme essentiel de la myasthénie.

Troubles oculaires

Les troubles oculaires ne manquent pour ainsi dire jamais. Souvent ils sont les tout premiers symptômes et *peuvent apparaître longtemps avant les autres troubles*. C'est ainsi qu'un de nos malades, Oud... présenta en 1925 un ptosis unilatéral avec diplopie. Cet accident évolua pendant un mois et demi environ. On ne put faire le diagnostic de la nature de cette paralysie oculaire transitoire, puis tout rentra dans l'ordre jusqu'en 1927 où le même ptosis avec diplopie réapparut, mais s'accompagna cette fois des autres symptômes de la série myasthénique.

Sterling a signalé en 1905 un cas analogue dans lequel le début se fit par un ptosis gauche qui resta pendant plus d'un an le seul symptôme d'un état de myasthénie qui se compléta ultérieurement.

Il est des cas où les troubles oculaires résument à eux seuls la maladie d'un bout à l'autre de son évolution.

Un pareil cas est décrit par Roseneck qui observa pendant cinq ans une myasthénie dont l'histoire clinique se résumait en la constatation d'une ophtalmoplégie.

Goldflam décrit un cas semblable.

Il en est de même de Spiller qui rapporte l'histoire de 3 cas de formes purement ophtamoplégiques de myasthénie.

A l'opposé, il est exceptionnel d'observer des myasthénies dans lesquelles on ne constate pas de troubles oculaires (cas de Hay).

Nous étudierons successivement :

- a) le ptosis qui est le symptôme essentiel ;
- b) les autres troubles de la musculature externe de l'œil ;
- c) les troubles de la musculature interne ;
- d) les anomalies du fond de l'œil, du champ visuel, de l'acuité visuelle.

a) LE PTOSIS.

C'est le trouble essentiel; il apparaît souvent de longs mois avant les autres symptômes et se présente avec un certain nombre de caractères particuliers.

D'abord, il est *irrégulier et inégal dans son intensité*, toujours plus marqué d'un côté que de l'autre.

Boulay signale un cas dans lequel le ptosis prédomine d'abord à l'œil gauche, puis s'améliora de ce côté pour s'accroître à droite.

De nombreuses variations d'intensité peuvent s'observer *au cours d'une même journée*. Peu marqué le matin, il augmente avec la fatigue et atteint son maximum le soir. Nous avons observé chez une de nos malades (Log..) que ce ptosis *s'accroissait facilement sous l'influence de la fatigue*.

Chez un autre (Oud..) *il suffisait de faire compter le malade ou de lui commander un effort quelconque pour que l'on observât une chute progressive des paupières*.

Ce ptosis subit aussi des variations portant sur de longues durées. Il est ordinaire de constater son accentuation au fur et à mesure que la maladie évolue, mais à l'inverse, on peut constater une atténuation du ptosis alors que les autres symptômes de myasthénie s'aggravent.

Enfin, dernier caractère, plus rarement rencontré, ce ptosis *peut s'accompagner de secousses cloniques dans les mouvements forcés d'élévation des paupières*. C'est ce que nous avons constaté chez notre malade Asp...

Du fait du ptosis, le malade présente souvent une attitude particulière de la tête, le menton relevé, la tête rejetée en arrière, pour lui permettre de voir devant lui.

b) ATTEINTE DES AUTRES MUSCLES DE LA MUSCULATURE EXTERNE.

Tous les autres muscles moteurs de l'œil peuvent être touchés. Leur atteinte détermine des troubles variables : diplopie, strabisme externe ou interne, difficulté de la convergence, etc...

Bilchowski, en 1904, insista le premier sur les caractères bien spéciaux de ces paralysies oculaires qui sont *fugaces* et comme le ptosis, *accentuées par la fatigue*. Dans certains cas, toute la musculature externe de l'œil est atteinte; il existe *une ophtalmoplégie externe complète qui peut faire croire au développement d'une ophtalmoplégie nucléaire progressive*.

Stieffel rapporte un cas semblable. Gowers fait la même observation. Nous-mêmes chez nos deux malades, Arn.. et Oud.. avons constaté à un certain moment une ophtalmoplégie qui était à peu près complète. Ultérieurement, sous l'influence de l'évolution favorable de la maladie et sous l'action du traitement, les troubles oculaires ont progressivement rétrogradé.

La variabilité extrême de ces paralysies est bien mise en évidence

dans une observation récente de Pulay. Des examens ophtalmologiques furent pratiqués en série. Le premier signale en plus d'un ptosis, lui-même variable d'un jour à l'autre, une diplopie par paresse de l'abduction des deux côtés, plus marquée à gauche qu'à droite. Au cours du second examen, la paralysie porte surtout sur les muscles obliques et sur le muscle droit latéral du côté gauche. Enfin, à un dernier examen, on trouve une légère atteinte du muscle droit interne gauche et une paralysie plus accentuée du droit latéral gauche et de l'oblique inférieur droit.

Ces paralysies de la musculature externe *s'accompagnent souvent de secousses nystagmiques particulièrement nettes dans les positions latérales du regard*. On constate dans ces cas que le globe oculaire atteint d'emblée son maximum de déviation latérale, reste immobile pendant quelques secondes, puis la musculature externe n'étant plus capable de « tenir » cette position, il se produit des séries de secousses de plus en plus rapprochées jusqu'à ce que le globe oculaire soit légèrement ramené vers la ligne médiane.

Il est possible que ces paralysies de la musculature externe réalisent un aspect de paralysie de fonction ; en particulier on observe assez souvent une paralysie de la convergence, mais dans tous les cas que nous avons observés nous-mêmes ainsi que dans ceux que nous avons pu trouver dans la littérature médicale, nous n'avons jamais trouvé *de description de paralysie de fonction isolée*, et lorsque les malades présentent de la difficulté à converger ils ont toujours en même temps de la limitation de l'excursion des globes oculaires dans les positions latérales du regard.

La diplopie est sous la dépendance de ces paralysies de la musculature externe ; comme elles elle varie d'un jour à l'autre et même au cours d'une même journée.

Il est des malades qui ne voient double que de loin ; pour d'autres au contraire (c'est le cas le plus fréquent) l'image double n'apparaît que dans le regard de près.

Ainsi ces paralysies oculaires sont extrêmement variables : dans leur intensité puisqu'elles se modifient au cours d'une même journée ; dans leur siège, puisqu'elles se localisent en quelque sorte au hasard à tel ou tel muscle, s'accroissent à droite et diminuent à gauche, réalisent toujours un tableau clinique qui échappe à toute systématisation. Ce sont là des caractères bien particuliers qui méritent d'être soulignés.

c) MUSCULATURE INTERNE.

L'atteinte de la musculature interne de l'œil dans la myasthénie a suscité de nombreuses discussions.

A l'heure actuelle il est prouvé qu'elle existe incontestablement mais elle reste un fait d'exception.

Kojewnikoff, Von Ketly et Mendel furent parmi les premiers à signaler *l'épuisement du pouvoir d'accommodation*.

Un malade de Stieffel était rapidement fatigué en essayant de lire l'imprimerie fine, mais il n'est pas certain que cet épuisement soit dû à l'accommodation ou à la convergence.

Markeloff parle aussi d'une réaction myasthénique des pupilles.

C'est Grocco qui a signalé le premier *l'épuisabilité rapide de la pupille sous l'influence d'un stimulus prolongé*.

Mendel a observé les faits suivants : à la suite des premières excitations lumineuses, les pupilles réagissaient rapidement, puis en répétant l'excitation, la réaction devenait de plus en plus faible, sans être jamais complètement abolie. Après une brève période de repos, la réaction normale réapparaissait.

Cette atteinte de la musculature interne, lorsqu'elle existe, n'est d'ailleurs pas égale des deux côtés. Le malade de Link réagissait mieux de la pupille droite que de la gauche; de même, Linsen et Rodt rapportent un cas dans lequel il y avait *irrégularité* de la pupille droite; dans un autre, les pupilles dilatées réagissaient mal à la lumière et mieux à la convergence.

Chez notre malade Log..., le réflexe à la lumière existait, mais la pupille semblait un peu paresseuse.

Enfin, chez Oud..., on observait une paralysie de l'accommodation du type myasthénique, s'exagérant par la fatigue, avec ultérieurement retour à la réaction normale. Ce symptôme ne fut d'ailleurs observé que pendant la période la plus aiguë de la maladie; ultérieurement, avec l'amélioration générale de l'affection, cette paralysie de l'accommodation du type myasthénique disparut.

d) FOND D'ŒIL, CHAMP VISUEL, ACUITÉ VISUELLE.

Nous ne ferons que signaler le rétrécissement du champ visuel dû au ptosis, variant avec lui et qui, comme nous l'avons vu, oblige le malade à renverser la tête en arrière pour obtenir une visibilité suffisante.

A côté de ce trouble banal, signalons que plusieurs auteurs ont rapporté des cas de rétrécissement du champ visuel et du champ des couleurs avec troubles de la vision après fatigue. Ces troubles sont attribués à l'épuisement des sphincters iridiens.

Tunney et Smith signalent un cas curieux d'amblyopie. Leur sujet voyait mieux par jour gris que par jour ensoleillé et pouvait lire plus longtemps à la lueur de la lampe qu'à la clarté du jour. Après être resté un certain temps les yeux clos, la vision se rétablissait et il percevait mieux les diverses couleurs qu'auparavant.

Ici encore nous retrouvons une véritable réaction myasthénique de l'acuité visuelle, analogue à celle que nous avons observée pour la musculature externe et pour la musculature interne de l'œil.

Quant au fond d'œil, il a été examiné soigneusement chez tous nos malades. Dans aucun cas il n'a été noté d'anomalie. On ne retrouve pas d'ailleurs dans la littérature médicale de cas de myasthénie où il soit signalé de lésions du nerf optique.

Troubles de la Mimique, de la Phonation et de la Déglutition

Par ordre de fréquence, les troubles de la mimique viennent immédiatement après les troubles oculaires.

Les muscles de la face ne sont d'ailleurs pas atteints dans leur totalité; la faiblesse se localise souvent d'une manière particulière à l'un d'eux. Les premiers auteurs avaient signalé la localisation élective des phénomènes de parésie et de fatigue au territoire du facial supérieur. Dans les cas que nous avons observés, nous n'avons trouvé que chez Chen... un certain degré de paralysie faciale gauche transitoire. Chez les autres malades on n'observait pas de véritable paralysie faciale, mais simplement une sorte d'atonie et d'inexpression de la physionomie, par atteinte globale des muscles de la mimique

L'association de l'atteinte de la face et de celle des yeux réalise un *facies spécial à la myasthénie*.

Fabris a insisté sur cette immobilité du visage qui reproduit le masque myopathique et, dans un cas signalé par lui, la ressemblance était complète avec l'amyotrophie cervico-brachiale.

Dans d'autres cas, la diplégie faciale unie à la faiblesse des muscles orbiculaires et des muscles zygomatiques, donne naissance à un rire

caractéristique surnommé *sourire ou ricanement nasal*; la faiblesse des masséters, des buccinateurs, des ptérygoïdiens, maintient la bouche entr'ouverte.

A côté du facies pseudomyopathique, atone et inexpressif, et du ricanement nasal que nous venons de décrire, il nous a semblé que, dans plusieurs cas, la physionomie des myasthéniques présente une expression un peu différente.

Du fait du ptosis et pour compenser la chute des paupières, les malades contractent leurs muscles frontaux, relèvent les sourcils et plissent le front, ce qui leur donne à la fois une expression étonnée et légèrement hébétée alors qu'au contraire l'atonie de la partie inférieure de la face et en particulier la chute des commissures de la bouche, accentue les plis naso-géniens et donne l'illusion d'une sorte de crispation douloureuse de la physionomie, qui s'accroît avec la fatigue. (Voir Planche I).

Les troubles de la phonation sont presque aussi fréquents que ceux de la mimique : la voix d'abord normale devient bientôt hésitante, de moins en moins distincte et aboutit à une aphonie complète. Ceci s'observe surtout quand on ordonne au malade de compter; il arrive un moment où le patient ralentit de plus en plus son débit, prononce mal les chiffres, s'arrête enfin, épuisé par cet effort.

Cette difficulté de la parole peut être le premier symptôme et relève à la fois de l'impossibilité de mouvoir les muscles du gosier et de l'atteinte des muscles propres du larynx. C'est le cas de notre malade Chen... qui, après avoir présenté quelques troubles oculaires, s'aperçut en lisant à haute voix qu'il parlait par le nez. En même temps s'installaient des troubles de la mastication et de la déglutition.

L'examen au laryngoscope peut objectiver l'asthénie des muscles laryngés. Sommering et Hasting rapportent un cas de myasthénie dans lequel la parole est devenue à peu près incompréhensible; l'examen au laryngoscope montra des cordes vocales en position cadavérique, à peu près immobiles. Hoppe observe de la fatigue des abducteurs et des adducteurs; Dreschfeld une fatigue des seuls adducteurs; Bernhard des cordes vocales. Dans l'observation publiée par Poulay, les modifications du langage, la voix nasonnée furent les premiers symptômes; l'examen laryngoscopique révéla une paresse de la musculature laryngée qui portait en particulier sur les muscles interarythénoïdiens.

Les troubles de la déglutition relèvent à la fois de l'atteinte des muscles masticateurs, de la musculature de la langue et de celle du

Planche I



FIG. 1

Expérience du ptosis provoqué

Fig. 1. — Le sujet est reposé, l'écartement des paupières atteint le maximum.

Fig. 2. — Le sujet exécute une série de mouvements énergiques de flexion des doigts de la main droite jusqu'à épuisement complet.

Au fur et à mesure que se développe la fatigue on observe la chute progressive des paupières, l'œil droit se met en léger strabisme externe, le visage prend le masque myasthénique.



FIG. 2

voile du palais. *La langue* peut être envahie; cependant ses mouvements ne sont pas troublés au même degré. Dans un cas de Stieffel, la limitation des mouvements latéraux après la fatigue fut un des premiers symptômes de début. Plus tard, la protraction de la langue devint impossible alors que les autres mouvements restaient conservés.

Clifford rapporte un cas dans lequel les troubles de la musculature linguale se manifestèrent au début de la maladie alors que plus tard la langue fonctionna normalement.

Du côté des *muscles masticateurs*, on observe le même phénomène de fatigabilité qui se caractérise par le fait que les malades au début du repas mangent avec facilité, puis la mastication devient de plus en plus pénible; des pauses de plus en plus longues sont nécessaires. Bien souvent, dans les cas très marqués, on voit se développer un véritable état d'inanition lié à la seule fatigabilité des muscles masticateurs. En même temps que ceux-ci, les *muscles du voile* se fatiguent vite, après quelques bouchées absorbées normalement, on constate un reflux des aliments par le nez qui semble porter électivement sur les liquides et particulièrement sur les liquides chauds.

Dans le cas de Mott et Barrada, ces troubles de la mastication apparurent d'une manière très précoce, 15 jours après le début de l'affection. Dans le cas de Stieffel, au contraire, le palais ne fut envahi que 6 ans après le début de la maladie. Remak observe dans un cas que le voile du palais se contracte normalement au début puis se fatigue extrêmement vite. Le même fait fut observé par Goldflam, par Suckling et par Mailhouse, Feinberg, Campbell.

Nous-mêmes, dans le cas Log..., avons constaté assez précocement une paralysie de tout le voile du palais sans autre lésion pharyngée, ni laryngée.

Les autres signes neurologiques

1) LES PARÉSIES ET PARALYSIES.

Nous avons vu, en étudiant les caractères de la fatigue, qu'il y avait lieu de distinguer celle-ci, symptôme essentiel de la maladie, des parésies qui peuvent se développer soit au niveau de muscles qui antérieurement ne présentaient que de la fatigabilité, soit au niveau d'autres muscles jusque là indemnes. D'ailleurs ces parésies ou paralysies ne semblent bien souvent que le plus haut degré de la fatigue

qui atteint une telle intensité qu'elle persiste en permanence, si bien qu'au moindre essai de contraction, le muscle est immédiatement épuisé.

Ces paralysies se localisent le plus souvent au niveau des membres; cependant elles peuvent atteindre électivement d'autres territoires; c'est ainsi que les muscles du cou peuvent être touchés et déterminer une chute de la tête en avant. Dans quelques cas, le malade est obligé de supporter sa tête avec les mains. La faiblesse des muscles du cou peut même être si profonde qu'elle met le patient dans l'impossibilité de soulever la tête de l'oreiller.

Les muscles du tronc eux-mêmes peuvent présenter un état parétique; ils sont parfois si faibles qu'ils ne peuvent soutenir le corps, si bien qu'en essayant de sortir du lit, les malades tombent lourdement comme une masse sur le plancher.

Curschmann, dans deux cas, observa en plus de la localisation à la face une atteinte des muscles de l'épaule et du bassin, ainsi que des muscles du cou et du tronc. Il en résulta chez ces malades une lordose lombaire avec difficulté à se tenir droits, l'aspect réalisait assez celui d'une dystrophie musculaire progressive.

Chez un de nos malades (Asp.) la flexion et l'extension de la tête étaient normales, alors qu'il existait une diminution des mouvements de rotation et des mouvements de latéralité du cou.

Il est noté par certains auteurs que cet état parétique, lorsqu'il existe au niveau des membres, s'accompagne toujours d'un certain degré de flaccidité des masses musculaires, et d'une diminution de la réflectivité tendineuse et périostée.

2) ATROPHIE MUSCULAIRE.

On a beaucoup discuté pour savoir si l'atrophie musculaire faisait partie du tableau clinique de la myasthénie.

Oppenheim, nous l'avons vu, déclare que l'atrophie musculaire n'appartient pas au tableau clinique de la maladie. Au contraire, Erb, Campbell et Bramwell, Lifmann, Giese et Schultze, Fajerstain, von Ketly, de Montel la considèrent comme un symptôme fréquent.

Markeloff trouve de l'atrophie dans deux cas sur sept; il réunit dans la littérature médicale 200 cas de myasthénie parmi lesquels 28 montrèrent une atrophie musculaire définitive, et il insiste beaucoup sur cette particularité que l'amyotrophie envahit généralement les mêmes groupes de muscles que ceux qui sont atteints par la myasthénie.

Cette atrophie musculaire peut d'ailleurs diminuer avec l'évolution de l'affection. C'est ce qu'ont observé Kojewnikoff, Pel, Laquer et Weigert. Claude et Porak ont décrit de leur côté un cas d'atrophie musculaire atteignant électivement le trapèze, le muscle sterno-cleido-mastoïdien et les muscles profonds de la nuque; cette atrophie musculaire s'accompagnait d'hypo-excitabilité mécanique très nette. La percussion des masses musculaires donnait *une contraction lente qui suivait immédiatement l'excitation*, puis une série de contractions également lentes et de plus en plus faibles.

Cette constatation doit être rapprochée du fait décrit récemment par Delbeke et Van Bogaert. Les deux auteurs belges ont observé un cas clinique qui semble bien constituer *une forme de transition entre une myopathie à localisation distale et une myasthénie à forme amyotrophique à début oculaire, masticateur et pharyngien*.

Cette atrophie musculaire ne se rencontre pas seulement au niveau des territoires spinaux. Pel, dans un cas de myasthénie typique, constate de l'*atrophie linguale* avec réaction de dégénérescence. Des cas similaires sont rapportés par Buzzard ainsi que par Kojewnikoff. Ils restent cependant d'une extrême rareté.

D'autres fois l'atrophie musculaire atteint électivement une région, comme dans le cas de Mathias où elle se limitait à la région scapulaire.

La question n'est pas encore réglée de savoir si cette atrophie musculaire fait véritablement partie du tableau clinique de la myasthénie, ou si l'on doit l'envisager comme une complication exceptionnelle.

Sterbak la considère non pas comme une complication occasionnelle, mais plutôt comme un symptôme associé.

Curschmann en fait aussi un symptôme banal de myasthénie et montre bien que, quand l'atrophie musculaire paraît, elle est généralement limitée aux muscles antérieurement atteints de myasthénie.

C'est aussi l'avis de Fajersztejn qui considère que l'amyotrophie appartient au tableau clinique de la maladie.

En tous cas, dans les 7 cas inédits que nous rapportons dans ce travail, nous n'avons observé aucune atrophie musculaire, même légère, dans aucun territoire.

Nous croyons d'ailleurs qu'il y a lieu de bien distinguer les cas d'amyotrophie véritable localisés électivement à certains territoires nerveux ou à certains muscles, et l'amaigrissement général sans atrophie musculaire systématisée qui se rencontre souvent dans une affection aussi

grave que la myasthénie. Si l'amyotrophie peut s'observer indiscutablement dans la maladie d'Erb, elle n'en reste pas moins un symptôme rare sinon exceptionnel.

3) TONUS MUSCULAIRE.

Le tonus musculaire est dans la règle normale. Dans les cas sévères, cependant, on peut observer l'*hypotonie* des muscles qui présentent, au maximum, les phénomènes d'épuisement. Dupré et Pagniez ont rapporté un cas semblable.

De notre côté, nous n'avons constaté de véritable hypotonie que chez notre malade Arn..., à la période la plus intense de l'évolution de sa myasthénie. D'ailleurs, même à cette phase, l'hypotonie restait un symptôme de 2^e plan que seule l'épreuve du ballotement du pied réussissait à objectiver.

L'*hypertonie* est encore plus rare. On ne trouve dans la littérature médicale qu'un cas d'Herzog avec rigidité des muscles des lèvres et de la main. Le malade avait alors une grande difficulté à étendre les 4^e et 5^e doigts. C'était là un phénomène analogue à ceux de la tétanie. L'examen montrait d'ailleurs une augmentation du tonus de ces muscles, mais l'absence de phénomène de Trousseau et de Chvostek fit conclure à Herzog qu'il ne s'agissait pas de tétanie vraie. Nous avons observé un phénomène analogue, de manière transitoire, chez un de nos malades.

4) SECOUSSES FIBRILLAIRES.

La constatation de secousses fibrillaires est exceptionnelle. On trouve seulement un cas de Stieffel dans lequel il n'y avait ni atrophie ni réaction de dégénérescence. Douze ans après le début, on constata quelques secousses fibrillaires de la langue.

Remak et Lifmann observèrent également un cas de secousses fibrillaires avec hémiatrophie linguale.

Enfin, plus récemment, Sicard et Forestier présentèrent un cas de myasthénie bulbo-spinale auquel s'ajoutaient des signes de sclérose latérale caractérisés par des contractions fibrillaires et de l'exagération des réflexes tendineux. Ils en conclurent non pas à une association des deux affections, mais à une atteinte élective des grandes cellules des cornes antérieures de la moelle par un processus toxique.

5) TROUBLES DE LA SENSIBILITÉ.

Les troubles de la sensibilité dans la myasthénie restent exceptionnels; cependant on peut observer des douleurs généralisées, parfois des céphalées, qui sont souvent le premier symptôme; plus rarement une sensation de raideur dans les muscles faciaux. D'autres fois ce sont des douleurs à type névralgique. C'est ainsi qu'un malade d'Erb souffrait de douleurs lancinantes de la tête. Goldflam constate des douleurs atroces de la nuque dans un cas; dans un autre cas, les douleurs étaient localisées à la région de l'épaule et à la région lombaire.

Un malade de Sossedoff se plaignait de fourmillements dans les mains et dans les pieds; de douleurs lombaires violentes irradiant à l'aîne gauche et gênant la marche.

Ballet observe un cas de névralgie faciale.

Giese et Schultze un cas de paresthésie de la main droite.

Link, des douleurs dans les membres, qui durèrent plusieurs années.

Dans un cas de Hun, le début se fit par des douleurs au niveau du mollet gauche.

Buzzard observe un cas qui débuta par une douleur au niveau des extrémités inférieures et par des troubles objectifs de la sensibilité au niveau des bras et des mains. Dans un autre cas, le début se fit par des douleurs au niveau des épaules et des jambes, puis ce fut au niveau des bras et au bout des doigts une sensation de piqûres d'aiguilles ou d'épingles. Ces douleurs étaient aiguës, intermittentes, augmentaient les jours de pluie. Objectivement il y avait de petites zones d'anesthésie et d'analgésie relativement difficiles à délimiter. Un troisième malade se plaignait de douleurs vagues et de raideur des paupières.

Markeloff, Albertoni, Salmon signalent une diminution de la sensibilité cutanée et une diminution de la sensibilité électrique de la peau.

Un des malades de Keschner, Moser et Strauss se plaignait de douleurs irradiant dans les bras, un autre de maux de tête, mais aucun d'eux ne présenta de troubles de la sensibilité objective.

Parmi nos malades, nous n'avons constaté que chez Arn... la présence de quelques paresthésies apparaissent à la fatigue.

Il semble donc bien que ces troubles de la sensibilité ont pour caractère essentiels :

1° *d'être exceptionnels;*

2° *de se présenter seulement à la période initiale de la maladie;*

3° de se caractériser surtout par des troubles de la sensibilité subjective;

4° lorsqu'il existe par exception quelques troubles de la sensibilité objective, ce sont beaucoup plus des paresthésies, de l'épuisement de la sensibilité fine, de la sensibilité vibratoire et de la sensibilité aux courants électriques que de véritables zones d'anesthésie nettement circonscrites.

Dans l'ensemble, les troubles de la sensibilité restent donc toujours au deuxième plan. La myasthénie est dans son essence une maladie de l'appareil moteur.

6) MODIFICATIONS DES RÉFLEXES.

1° *Les réflexes tendineux* sont généralement normaux.

Occasionnellement, ils sont diminués.

La fatigabilité des réflexes tendineux, en particulier des réflexes rotuliens, est un symptôme essentiel sur lequel ont insisté Kolischer, Strompell, Markeloff, Patrick, Curschmann, etc... Après 30 à 40 percussions des tendons, on observe une diminution progressive du réflexe et finalement l'abolition de celui-ci. Il suffit d'un repos de quelques minutes pour que le réflexe réapparaisse. *L'abolition constante et permanente d'un réflexe est au contraire exceptionnelle.*

Hannemann rapporte cependant un cas dans lequel un réflexe achilléen était aboli.

Chez un de nos malades (Arn.), on nota au cours d'un premier examen l'abolition d'un réflexe achilléen. Les jours suivants, en examinant avec plus de soin le malade, on retrouva le réflexe qui était extrêmement faible mais n'en existait pas moins. Sa recherche était rendue difficile du fait de l'état d'extrême fatigue des masses musculaires.

Il y a donc lieu d'être très circonspect et de n'affirmer qu'avec beaucoup de précaution une abolition totale d'un réflexe au cours d'une myasthénie.

Signalons que dans quelques cas on a pu observer un clonus transitoire du pied. C'est, semble-t-il, un symptôme banal qui peut apparaître dans certaines conditions de fatigue et qui, s'il ne s'accompagne pas d'autres symptômes pyramidaux, ne permet pas d'affirmer l'existence de modifications anatomiques dans le système nerveux.

L'étude des réflexes tendineux semble bien constituer un important élément de pronostic. Claude a insisté sur l'importance de cette recherche : pour lui, l'abolition ou tout au moins la diminution considérable des réflexes est un élément de gravité. Si une évolution favorable doit se produire, les réflexes réapparaissent progressivement jusqu'à devenir vifs, mais jamais ils ne sont polycinétiques.

2° *Réflexes cutanés.* — Les réflexes cutanés ne sont jamais abolis, mais leur recherche peut être rendue extrêmement difficile du fait de l'état d'asthénie des muscles chargés de donner les réponses.

3° *Réflexes interrogeant les noyaux moteurs bulbo-protubérentiels.* — Nous avons ici particulièrement en vue l'étude des réflexes naso-palpébral, oculo-palpébral, oculo-cochléaire, massétéris, pharyngien, vélopalatin.

La myasthénie bulbo-spinale étant considérée par de nombreux auteurs comme une affection nerveuse à localisation bulbaire, l'étude de ces réflexes présente donc un intérêt particulier.

Nous les avons étudiés chez tous nos malades et n'avons pas constaté de modifications notables. Dans le cas Log..., cependant, nous n'avons pas trouvé de réflexe pharyngien. On retrouve la même constatation dans un cas d'Oppenheim. On a signalé aussi l'abolition du réflexe vélo-palatin, mais il n'est pas possible de dire s'il s'agit d'un état d'asthénie des muscles palatins et des muscles pharyngiens ou d'un trouble de l'innervation du pharynx ou du voile du palais. L'étude de ces autres réflexes bulbo-protubérentiels donne des résultats à peu près nuls.

4° *Réflexes d'automatisme médullaire et réflexes de posture.* — Dans tous les cas où ils ont été étudiés, les réflexes de posture semblent absolument normaux. Il n'existe jamais de réflexes d'automatisme médullaire.

Nous étudierons à part les renseignements que peut fournir l'inscription électro-myographique des réflexes avant et après la fatigue.

Nous résumons dans le tableau ci-dessous les modifications des réflexes que nous avons pu observer chez nos malades.

REFLEXES

Observations	TENDINEUX DES MEMBRES	CUTANÉS	MÉSOCÉPHALIQUES	D'Automatisme médullaire	DE POSTURE
I. Oud.	Normaux, un peu vifs aux m. inf.	Crémast. : faibles. Abdom. : normaux. Plantaire : flexion.	Nasopalpebral } un peu diminués. Oculopalpebral } Massétérin : normal. Du voile, du pharynx : conservés	O	Normaux
II. Arn.	Normaux sauf achilléen, gau- che diminué.	Crémast. : normaux. Abdom. : faibles. Plantaire : flexion.	Du voile, du pharynx : normaux. Nasopalpebral } Cochléopalpebral } normaux. Massétérin : fort. Corneen : conservé.	O	Normaux
III. Log.	Toussistent mais sont faibles.	Abdominaux : normaux. Plantaire : indifférent.	Vélopalatin : aboli. Cornéen : normal.	O	»
IV. Chen.	Tous vifs sans clo- nus. Plus tard : rot. et achill. vifs. Stylorad : très net. Olécranien faible.	Crémast. : normaux, Abdom. : normaux. Plantaire : flexion.	Du voile, du pharynx : normaux, Nasopalpebral : introuvable. Massétérin : normal. Hypoesthésie cornéenne plus nette à gauche.	O	»
V. Asp	Conservés.	Plantaire : indifférent.	Massétérin : normaux. Nasopalpebral : normal.	O	»
VI. Guil.	Normaux aux m. supérieurs, rot. et achill. vifs.	Abdom. : normaux. Crémast. : normaux. Plantaire : normaux.	Vélopalatin : normal.	O	»

7) TROUBLES PSYCHIQUES.

Oppenheim les considère comme exceptionnels. Cependant on en retrouve quelques cas. Erb signale un état de dépression mentale chez un de ses malades; Ivanoff, un cas de mélancolie; Pineles, un cas de phobie; Collins, une confusion mentale; de Buck, un état de dépression; Mohr un état d'excitation passagère; Buzzard rapporte l'observation d'un malade atteint d'état mélancolique avec idées de persécution et tentatives de suicide. Markeloff observe un cas de démence précoce et un autre où il y avait un état d'apathie pathologique.

Pierre Marie et Robert ont constaté, dans un cas, un état d'obnubilation intellectuelle passagère, survenant par accès et réalisant une sorte d'absence.

Un des malades de Keschner, Moser et Strauss présenta un état de dépression avec idées de suicide pendant toute l'évolution de la maladie qui dura deux ans. Après la guérison, l'état de dépression disparut et le sujet retrouva un psychisme normal.

Parmi les malades de Nielsen, l'un se signalait par des accès de mauvaise humeur, un autre, très irritable, présentait une diminution de capacité de travail et de la difficulté à fixer son attention.

L'étude des réactions psycho-motrices de ces sujets a pu être faite dans quelques cas.

Souques et Mignot constatèrent une diminution de l'attention et de la mémoire, des troubles de la coordination et de la compréhension des idées.

Une analyse psychologique plus fine, pratiquée dans un cas par Zatchnick, permettait de constater un état de dépression et d'apathie; les associations d'idées paraissaient primitives ou stéréotypées. Il n'y avait pas d'associations stupides. La rapidité des associations était normale et, bien que la rapidité de la réaction psychique fût un peu plus grande que chez les personnes saines, on notait une grande quantité de fautes, surtout à la fin de l'expérience.

Chez nos malades, nous avons observé seulement chez Arn... une certaine dépression assez marquée au début de la maladie avec crises de larmes fréquentes. Chez Oud..., c'est un état de fatigue, d'asthénie psychique assez net au début de la maladie, moins marqué ultérieurement.

En somme, parmi ces troubles psychiques qui dans l'ensemble resistent plutôt rare, il y a lieu de faire un triage.

Il est indiscutable qu'il faut considérer comme de simples coïncidences et de ne pas retenir des cas analogues à celui de Markeloff, dans lequel existait un état bien caractérisé de démence précoce.

Parmi les autres, il y a lieu de distinguer les états de dépression mélancolique avec idées de tristesse et tendance au suicide, qui ne semblent pas faire partie du tableau clinique de la maladie, mais qui sont des états mentaux qu'explique suffisamment le sentiment qu'ont les malades de la gravité de leur situation et l'état d'inactivité absolue auquel ils sont réduits.

Restent les troubles mentaux caractérisés par de la torpeur, de l'apathie, de la fatigabilité, de la lenteur de l'association des idées : ce sont en somme des troubles asthéniques qui cadrent bien avec l'allure générale de la myasthénie et qui prouvent que cette affection n'est pas uniquement constituée par une fatigue du système moteur, mais comporte, comme l'a bien montré Albertoni, un état d'asthénie générale de tous les systèmes de la vie de relation des appareils sensoriels et psychiques comme de l'appareil moteur.

8) LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN.

Dans nos cas, nous avons examiné soigneusement le liquide céphalo-rachidien de nos malades en pratiquant une mesure de la tension du liquide céphalo-rachidien, un dosage de l'albumine suivant la méthode de Sicard, une numération des lymphocytes à la cellule de Nageotte, les réactions des serines et globulines (réaction de Pandy et de Weichbrodt), une réaction de Bordet-Wassermann et une réaction du benjoin colloïdal suivant la technique de Guillain, Laroche et Léchelle. Enfin, dans deux cas, nous avons pratiqué une inoculation à l'animal du liquide céphalo-rachidien pour en étudier la toxicité. Toutes ces recherches ont été absolument négatives et nous n'avons trouvé nulle part communication de cas de myasthénie dans lesquels il existât des anomalies quelconques du liquide céphalo-rachidien.

Les troubles viscéraux

Nous retiendrons essentiellement :

- 1) les troubles cardio-vasculaires;
- 2) les troubles respiratoires;
- 3) les troubles digestifs;

- 4) les troubles génitaux;
- 5) les troubles sanguins;
- 6) les troubles urinaires.

I. — TROUBLES CARDIO-VASCULAIRES.

Le Pouls. — Il existe en général de la *tachycardie* qui augmente sous l'influence de la fatigue et de la marche. Beaucoup plus rarement le pouls se ralentit comme dans un cas de Grocco. Un malade de Mendel présentait des extra-systoles plus nombreuses sous l'influence de la fatigue.

Un autre malade de Laquer et Weigert présentait du ralentissement du pouls qui tombait de 72 à 40 en même temps que sous l'influence de la fatigue apparaissait de la pâleur et des bourdonnements d'oreilles.

Ces cas sont exceptionnels et le plus souvent le pouls reste accéléré au cours de la myasthénie. C'est un fait sur lequel Claude a beaucoup insisté. Ordinairement il ne se produit de ralentissement du pouls que dans les phases d'amélioration. Parmi nos malades, Arn... présentait 88 pulsations au repos; Oud... 84 pendant la période où l'affection était à son maximum. Au contraire, Gui... présentait plutôt une tendance à la bradycardie (60 pulsations à la minute).

La tension artérielle est en général basse. Chez nos malades, nous trouvons des chiffres de 11-7 au Vaquez chez Arn..., et de 12 $\frac{1}{2}$ -8 chez Log... au Pachon, avec indice oscillométrique extrêmement faible, rendant difficile la différenciation de la minima. Chez Asp..., la tension artérielle au Vaquez variait pour le maxima entre 15 et 13, pour le minima entre 10 et 8.

Dans un seul cas, chez Oud..., il existait une tension normale de 17-12 à l'appareil de Pachon.

Cette *hypotension artérielle* décrite pour la première fois par Raymond et Lejonne, notée par Claude, a été retrouvée par Lereboullet et Baudoin. Steinert, de son côté, a insisté antérieurement sur la baisse de la tension artérielle sous l'influence de l'effort. *Cette hypotension n'en reste pas moins un symptôme inconstant. Lorsqu'elle existe elle n'atteint jamais les chiffres extrêmes que l'on rencontre dans les insuffisances surrénales.*

L'examen clinique du cœur ne montre pas d'anomalie notable. Dans aucun cas nous n'avons trouvé d'arythmie; les bruits du cœur restent toujours bien frappés, sans bruits de souffles anormaux.

Les accidents cardiaques sont rarement observés.

Lévi a trouvé de la dilatation du cœur sous l'influence de la fatigue. Dupré et Pagniez ont rapporté un cas de mort subite par collapsus cardiaque chez un sujet dont le cœur semblait absolument intact.

L'étude électro-myographique du fonctionnement du muscle cardiaque a été pratiquée chez trois de nos malades. Dans aucune des trois dérivations nous n'avons observé de modifications du rythme, ni de l'aspect des soulèvements auriculaires ou des complexes ventriculaires. Si anatomiquement on a pu trouver des lésions authentiques du muscle cardiaque, il ne semble pas que celles-ci se manifestent par des altérations des courbes électro-cardiographiques.

II. — LES TROUBLES RESPIRATOIRES.

Les troubles respiratoires sont essentiellement caractérisés par des *accès de suffocation* qui surviennent dans les cas de myasthénie très accusés et qui constituent les accidents les plus redoutables de cette affection puisque, dans bien des cas, ils déterminent la mort.

C'est une dyspnée paroxystique qui atteint rapidement son maximum et peut durer de quelques minutes à quelques heures. Les crises ne surviennent d'abord qu'à la suite d'efforts répétés; plus tard elles se déclenchent spontanément. Le malade ressent subitement une impression de constriction thoracique, sa respiration s'accélère, devient superficielle, il a l'impression de ne pas avoir assez de forces pour faire entrer de l'air dans sa cage thoracique. Puis subitement se produit une expectoration glaireuse, muqueuse, abondante, très adhérente, qui encombre l'isthme du pharynx. La sensation de fatigue atteint alors le maximum, le malade se sent près d'asphyxier et n'a plus la force de détacher ces mucosités visqueuses qu'il faut aller chercher avec une compresse ou avec le doigt.

C'est sous cet aspect que se présentaient les crises de suffocation de notre malade Oud... pendant une période de l'évolution de sa maladie. Ces crises survenaient avec une relative fréquence (4 ou 5 chaque nuit), l'état du sujet était si grave, la gêne respiratoire si intense, que nous tenions prêt nuit et jour l'appareillage nécessaire aux inhalations d'oxygène avec barbottage dans l'alcool.

Une autre de nos malades, Chen..., présenta le 27 août 1926 dans la matinée, pour la première fois, une crise subite de suffocation. Elle avait l'impression d'asphyxier, se cyanosait, présentait du tirage sus

et sous-sternal et épigastrique. On envisage même à un moment l'éventualité d'une trachéotomie qui n'aurait certainement donné aucun résultat. Malgré le traitement par inhalation d'oxygène, cet état de dyspnée extrême persista jusqu'au lendemain 5 heures de l'après-midi, heure à laquelle la malade expira.

Tels sont les grands accès dyspnéiques que peuvent présenter ces malades et qui ont prêté à de nombreuses discussions quant à leur pathogénie. Considérés d'abord comme des phénomènes d'ordre certainement bulbaire et comparables aux troubles respiratoires que l'on peut observer par exemple chez des malades atteints de sclérose latérale amyotrophique, ils ont été ultérieurement rattachés à un état de fatigue et de parésie de la musculature de la cage thoracique (diaphragme, muscles intercostaux, sterno-cleido-mastoïdiens) et de la musculature bronchique.

La gravité de ces accès de suffocation et surtout la brusquerie de leur apparition semblent bien s'accorder avec une atteinte effective du centre respiratoire. Il n'est pas possible d'éliminer toute participation des centres bulbaires dans leur pathogénie.

A côté de ces grands troubles respiratoires, on peut observer des quintes de toux par entrée des aliments dans les voies respiratoires comme cela se voit chez les malades qui ont des troubles de la déglutition. Signalons également le fait qu'à l'état de repos chez les myasthéniques, *la respiration est toujours superficielle ; la polypnée est fréquente, le rythme respiratoire s'accélère sous l'influence de la fatigue, la respiration est surtout abdominale.*

Dans quelques cas, de forts mouvements respiratoires ne peuvent plus étes exécutés après un effort physique intéressant d'autres muscles que ceux de la respiration. C'est ainsi que Lévi observa un cas dans lequel l'effort était toujours suivi d'une diminution de l'excursion diaphragmatique. (Ces faits sont à rapprocher du phénomène de l'accentuation du ptosis sous l'influence de la fatigue).

Laquer rapporte un cas similaire. Chez notre malade Oud... la respiration thoracique était gênée. Il existait une diminution de l'amplitude thoracique que le malade constatait lui-même en comparant son état à ce qu'il était avant le début de la myasthénie.

Enfin, au cours du traitement par l'extrait surrénal, nous avons observé chez un de nos malades un état de polypnée avec respiration superficielle qui suivait presque régulièrement l'injection d'extrait glandulaire.

III. — TROUBLES DIGESTIFS.

Les troubles digestifs nous ont semblé peut-être plus fréquents qu'on ne le signale classiquement, même si l'on met à part les troubles de la déglutition que nous avons déjà décrits.

A côté de ces troubles sur l'importance desquels nous avons insisté, on observe assez souvent de la *constipation* qui semble bien en rapport avec un état de fatigabilité ou de paralysie de la musculature intestinale.

Une de nos malades (Log...) ne pouvait pas aller à la selle parce qu'elle n'avait pas la force de pousser.

Des *douleurs* dans le creux épigastrique sans horaire fixe ont été observées chez notre malade Asp... Ces douleurs, apparues au début même de l'affection, ont persisté pendant toute l'évolution.

Un autre de nos malades enfin (Log...) présenta un mois avant le début des symptômes de la myasthénie, une crise de diarrhée intense qui a duré toute une nuit et ne s'est pas accompagné de symptômes infectieux. Cette même crise de diarrhée se reproduisit une seconde fois au cours de l'évolution de la myasthénie et s'accompagna le lendemain et les jours suivants d'une accentuation considérable des symptômes de fatigue.

Enfin l'inappétence, la lenteur des digestions, nous ont semblé un phénomène banal, mais assez souvent rencontré chez les myasthéniques.

IV. — TROUBLES GÉNITAUX.

Il s'agit ici d'un ordre d'accidents que nous n'avons trouvé signalés nulle part dans la littérature médicale.

Parmi les cas communiqués antérieurement, nous trouvons seulement un cas de Wolff qui décrit une myasthénie avec insuffisance ovarienne et où il existait un éloignement inconscient pour tout rapprochement sexuel. A l'opposé, Nielsen a signalé dans un cas des excès sexuels chez une femme.

Chez deux de nos malades, deux hommes (Oud... et Arn...), l'apparition des premiers symptômes de la myasthénie, s'accompagna de troubles génitaux caractérisés par des érections nocturnes, fréquentes, toujours suivies d'éjaculation et qui s'accompagnaient quelquefois de rêves érotiques et surtout d'une sensation pénible de céphalée ou de constriction de la nuque. Ces éjaculations se produisaient deux ou trois

fois par nuit et se répétaient presque toutes les nuits, du moins pendant la période la plus intense de l'affection. Dans ces deux cas, les troubles génitaux furent absolument superposables. Nos deux malades insistaient sur le fait suivant : lorsque dans la nuit ils n'avaient pas eu d'érections, ils étaient capables le lendemain d'aller, de venir, de faire preuve d'une certaine activité; si au contraire ils avaient eu dans la nuit une ou plusieurs éjaculations, ils étaient obligés le lendemain de rester toute la journée étendus, incapables de tout mouvement.

Ce sont là des faits dont l'explication nous échappe mais qui par leur netteté et par l'importance que leur accordent les malades, méritent d'être signalés.

V. — TROUBLES SANGUINS (*Etude de la formule sanguine*).

La formule rouge est en général à peu près normale. Cependant Claude et Porak ont noté à la période terminale de la polyglobulie avec résistance globulaire normale ou légèrement diminuée.

Antérieurement celle-ci avait été signalée par Raymond et Alquier, Buzzard et Sitsen.

La polyglobulie a été notée chez notre malade Log., il existait chez elles un nombre de globules rouges de 5.600.000 avec un taux d'hémoglobine entre 80 et 90 %.

Un des malades de Keschner présentait également un taux de globules rouges de 5.664.000 avec 105 % d'hémoglobine.

Au contraire, dans le cas de Claude et Vincent, il existait un état d'anémie marqué à 3.400.000.

Enfin, il y a lieu de signaler quelques cas qui ont été rapportés de myasthénie compliquée de maladie de Banti ou de leucémie avec naturellement des modifications de la formule sanguine en rapport avec ces états.

Le chiffre global des globules blancs est aussi sujet à de nombreuses variations.

La leucocytose est signalée par Pel qui trouve dans un cas un chiffre de 16.000 globules blancs dans les jours d'asthénie intense, alors que ce chiffre diminuait à 6.000 quand l'état du malade s'améliorait.

Au contraire Stinner signale la leucopénie.

Dans cinq de nos cas, la formule sanguine a été étudiée avec soin. Nous n'avons trouvé que dans un seul cas (Log...) de l'hyperleucocytose à 14.000 alors que dans les autres cas, le chiffre des globules blanches variait entre 6.000 et 8.000.

La formule leucocytaire elle-même peut être troublée.

La polynucléose est signalée dans un cas par Litsen; dans un autre cas par Raymond et Lejonne, alors que chez deux autres malades ils constatent une inversion de l'équilibre leucocytaire avec une très forte proportion de mononucléaires et particulièrement de lymphocytes.

Chez nos malades, nous avons trouvé des chiffres très variables. Dans un cas il existait incontestablement une mononucléose puisque le chiffre global des mononucléaires s'élevait à 66 % alors que dans trois autres cas il existait une polynucléose relative : 71 % dans un cas; 72 % dans deux autres cas.

Enfin, nous devons signaler *l'éosinophilie*. Ce fait nous semble assez important puisque sur 5 cas nous avons observé : une fois (Gui..) une éosinophilie à 11 %; une autre fois (Oud...) une éosinophilie à 5 puis 6 %, et dans un 3^e cas, à 2 %. Les deux autres cas au contraire donnaient un chiffre d'éosinophiles de 1 et de 0 %.

Disons, pour être complet que dans tous les cas, nous avons pratiqué des examens minutieux et répétés des selles de nos malades pour rechercher si cette éosinophilie ne correspondait pas à une parasitose intestinale. Dans aucun cas nous n'avons constaté dans les matières fécales, la présence de parasites vivants ou d'œufs de parasites.

VI. — TROUBLES URINAIRES.

Les troubles cliniques intéressant l'appareil urinaire sont rarement observés dans la myasthénie. En effet, les muscles de la vessie ne sont pas, ordinairement envahis. Nous noterons cependant qu'un malade de Stiefel souffrait d'incontinence urinaire. Buzzard et Lewandowsky signalent l'asthénie vésicale avec pollakiurie et ténésme, ils attribuent ces troubles à l'envahissement de la musculature striée du sphincter. Pulay enfin va jusqu'à déclarer que l'incontinence urinaire constitue un des principaux symptômes de la maladie.

Au point de vue biologique, l'étude de la *toxicité urinaire* a été faite par Claude et Porak. Cette étude est particulièrement intéressante du fait que les physiologistes ont insisté sur l'augmentation de la toxicité des urines au cours de la fatigue.

A l'opposé, Claude avec Porak trouvait de l'hypotoxicité dans un cas alors que dans un autre, décrit avec Cl. Vincent, il constatait l'exagération de la toxicité urinaire.

Quant aux modifications chimiques de la sécrétion urinaire, nous

allons les envisager en même temps que les autres troubles du métabolisme.

Troubles du Métabolisme. — Troubles Trophiques Troubles Endocriniens et Sympathiques

I. — LE MÉTABOLISME.

De nombreuses recherches ont été faites sur les modifications des échanges des produits organiques et minéraux destinés à établir le bilan des troubles de la nutrition dans la myasthénie.

Le Métabolisme basal

Les diverses analyses qui ont été faites n'ont pas montré de modifications notables. Keschner signale des modifications de + 17 %, de — 11 %, de — 6 %. Nous-mêmes avons étudié les modifications du métabolisme basal dans trois cas.

Chez notre malade Oud... nous avons trouvé un chiffre de — 3 % ; chez Log.. + 13 %, chez Asp. + 8 %.

Il semble bien d'après ces chiffres que les variations du métabolisme basal dans la myasthénie ne dépassent pas les limites physiologiques.

Le Calcium sanguin

L'étude du métabolisme calcique au contraire a donné lieu à de nombreuses recherches et a même servi de base à l'édification d'une théorie pathogénique. Markeloff, le premier, constate un excès de calcium dans le sang et en conclut à un hyperfonctionnement des parathyroïdes. Spiller trouve également une augmentation du calcium ; il en est de même dans deux cas de Marinesco et deux cas de Parhon qui trouve un taux de calcium double de la normale. Par contre Bookman et Epstein notent un taux de calcium normal ; Pamberton un certain degré d'hypocalcémie.

Nous avons nous-mêmes pratiqué cette recherche chez plusieurs de nos malades. Chez Log... le taux du calcium était de 0 gr. 115 par litre. Chez Asp... il était de 0 gr. 35.

Nous ne pouvons préciser par quelle méthode cette recherche a été

effectuée; signalons cependant que la fiche d'analyse donnait comme taux normal un chiffre oscillant de 0 gr. 10 à 0 gr. 11 par litre de sang.

Chez deux autres malades, Oud.. et Arn..., le dosage du calcium a porté sur le sang total et a été effectué de la manière suivante :

5 centimètres cubes de sang sont mélangés à 5 cm³ d'acide trichloracétique et à 15 cm³ d'eau. On filtre le mélange et sur 10 cm³ du filtrat (correspondant à 2 cm³ de sang) on fait agir 1 cm³ d'oxalate d'ammoniaque saturé; le milieu était ramené à un pH 5 en ajoutant de l'ammoniaque jusqu'à coloration pelure d'oignon obtenue avec une ou 2 gouttes de rouge de méthyle. Après avoir laissé reposer une demi-heure, le mélange est soumis à la centrifugation puis à 2 lavages à l'eau bouillante avec nouvelle centrifugation. Le précipité est repris par quelques cm³ d'acide sulfurique et porté au bain-marie à 80 %. Le dosage est pratiqué avec une solution de permanganate de potassium à n %. Le contrôle de cette méthode est fait sur la rétention du calcium par le flocculat d'albumine.

Si nous donnons tous les détails de technique sur ces 2 analyses c'est parce que les résultats que l'on obtient varient essentiellement avec la méthode de micro-dosage que l'on utilise. Celle-ci semble la plus favorable parce que la liaison des éléments minéraux à poids atomique faible (Ca, Na, K) avec les protéines peut être considérée comme assez lâche pour être détruite par l'action de l'acide trichloracétique.

Les analyses de contrôle qui ont été faites en examinant le sérum total, le liquide clair séparé et le cuot de centrifugation, ont montré que le taux du calcium dans le sérum total était le même que dans le liquide clair séparé; il n'existait donc plus de calcium dans le culot de centrifugation.

Avec cette méthode le chiffre normal est approximativement de 0 gr. 70 pour 1000. Chez Oud.. le chiffre de calcium était de 0 gr. 72, et chez Arn... de 0 gr. 65; chiffres que l'on peut considérer comme absolument normaux.

Nous avons développé un peu longuement ces faits d'analyse chimique pour insister sur l'extrême variabilité des résultats fournis par les divers procédés analytiques et pour bien montrer à quelles erreurs multiples on est exposé en employant des techniques aussi délicates.

C'est dire que tout dosage de calcium est plus ou moins sujet à caution et qu'il n'est pas possible de tirer d'importantes conclusions de ceux qui ont été effectués dans la myasthénie.

L'acidité ionique et la réserve alcaline

Nous n'avons pas trouvé mention de recherches faites sur ces éléments dans les travaux qui ont été publiés antérieurement.

Chez Oud., nous avons étudié avec notre collègue, P. Mollaret, les variations du pH et de la réserve alcaline avant et après fatigue. Les résultats étaient les suivants :

	pH	R. alcaline (CO 2 total.)	R. alcaline (CO 2 des bicarbonates)
Avant fatigue	7,41	66	62,8
Après fatigue	7,46	68	65

Ce sont là des chiffres sensiblement normaux.

L'élimination de la créatinine

La créatinine qui joue un rôle important dans le métabolisme musculaire a été particulièrement étudiée dans la myasthénie. La créatinine existe normalement dans les urines à un taux variant de 0 gr. 40 à 1 gr. par 24 heures.

L'élimination de la créatinine est exagérée en cas de basse tolérance avec hydrates du carbone (chez les diabétiques), ou de métabolisme hyperactif (fièvre, hyperthyroïdisme), ou enfin de dépense musculaire exagérée.

Les résultats obtenus dans la myasthénie sont très variables; dans l'ensemble ils sont souvent au-dessous de la normale.

Nous indiquons ici les chiffres trouvés chez nos malades :

Oud., 2 gr. 40,

Am., 1 gr. 20,

Log., 1 gr. 10, $\frac{\text{rapport créatinine}}{\text{urée}} = 0,08,$

Asp., 0 gr. 32, $\frac{\text{rapport créatinine}}{\text{urée}} = 0.03.$

Il n'est pas possible de tirer de conclusions de résultats aussi divers.

Les autres troubles du métabolisme

Parmi les recherches qui ont été faites en particulier sur l'élimination des produits azotés dans la myasthénie, nous signalerons au premier plan les travaux de Claude et Blanchetière. Ceux-ci ont trouvé que

dans les formes sérieuses il y a une diminution notable de l'acide urique excrété. Le coefficient d'utilisation azotée et minérale est faible, le coefficient azoturique est élevé, l'élimination chlorurée très abondante. Au contraire, dans les formes qui évoluent vers la guérison, les modifications de la nutrition se font en sens inverse.

Les modifications de l'*acide lactique*, qui est considéré comme un produit de l'activité musculaire ont été étudiées en particulier par Boldt et Mohr chez l'individu normal. Ils constatent l'augmentation de l'acide lactique dans le sang et dans les urines les jours de travail. Spriggs, Bookman et Epstein, Diller et Rosenbloom ne découvrirent aucune augmentation de l'acide lactique dans leurs cas de myasthénie.

Ajoutons pour être complet que les dosages de *glucose* dans le sang qui ont été effectués par Bolly et Opperman, qui observèrent de l'hyperglycémie, et par Patrzek qui constata de l'hypoglycémie.

II. — TROUBLES VASOMOTEURS ET TROPHIQUES.

En dehors des modifications de la tension artérielle que nous avons signalées à l'étude des troubles cardio-vasculaires, nous devons insister sur les variations de l'indice oscillométrique avant et après fatigue qui ont été notées par Marinesco et qu'il considère comme un signe important de déséquilibre vago-sympathique.

D'autres troubles trophiques peuvent s'observer. Stiefel, dans un cas, constate des accès de gonflement transitoire de la langue, qu'il attribue à la production de lymphorragies au niveau de la musculature linguale. Peut-être s'agissait-il aussi d'un véritable oedème trophique de la langue.

Des troubles de la *pigmentation* ont été aussi notés. C'est ainsi que Bookman et Epstein trouvent une pigmentation bronzée de la peau et de la muqueuse buccale. Patrzek observe également une pigmentation de la face, mais sans pigmentation des muqueuses. Un malade de Keschner présentait la même pigmentation.

Dans un cas décrit par Mathias il existait de la sclérodermie de la face des mains et des pieds, apparue environ 2 ans avant la myasthénie. Il en conclut à l'origine endocrinienne de cette affection.

De leur côté, Lereboullet, Izard et Mouzon, ont décrit en 1920 un cas de myasthénie avec altération du massif maxillo-dentaire. Ces auteurs insistent sur le fait que ces lésions étaient très différentes de celles que l'on rencontre habituellement dans le tabès et devaient être

rapprochées au contraire de celles que l'on voit chez les myopathes. Ils font également intervenir dans la production de ces troubles un mécanisme endocrinien et peut-être un trouble du métabolisme du calcium.

Plus récemment, un cas a été rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, de myasthénie avec malformation des premières vertèbres cervicales.

TROUBLES ENDOCRINIENS ET SYMPATHIQUES.

Nous avons cherché chez les six malades dont nous rapportons les observations, des troubles cliniques qui permettraient de supposer l'existence d'*altérations endocriniennes*.

A cet effet, nous avons pratiqué systématiquement des radiographies pour rechercher une ombre thymique anormale : nous ne l'avons jamais trouvée. Nous avons également recherché tous les symptômes d'insuffisance ou d'hyperthyroïdie, d'insuffisance ovarienne : toutes nos recherches ont été négatives. Nous n'avons pas non plus observé de pigmentation addisonienne ni de baisse considérable et permanente de la tension artérielle, laissant supposer une altération notable des capsules surrénales.

Cependant, la littérature médicale nous apprend que de nombreux cas ont été signalés dans lesquels il existait des troubles endocriniens incontestables.

Nous sommes amenés à conclure que ces troubles endocriniens sont loin d'être constants et que dans bien des cas ils peuvent manquer complètement.

L'étude du système vaguesympathique a été pratiquée de la manière suivante chez la plupart de nos malades : nous avons étudié d'abord le réflexe oculo-cardiaque et le réflexe solaire. Nous avons ensuite appliqué les méthodes d'analyse du système vaguesympathique par les tests pharmacodynamiques : à savoir l'épreuve du nitrite d'amyle, l'épreuve de l'atropine, de la pilocarpine, de l'adrénaline, de l'extrait hypophysaire.

Nous rapportons ici les résultats de notre étude.

Obs. 1. — (Oud...). Chez ce malade l'étude du système sympathique a été aussi complète que possible. A son entrée le réflexe oculo-cardiaque a été noté, il était à peu près nul : avant compression oculaire le pouls battait à 85 et après compression oculaire, à 84.

Ultérieurement, nous avons pratiqué chez lui l'inscription du réflexe oculo-cardiaque et du réflexe solaire. Cette inscription nous a montré que la compression oculaire déterminait un arrêt brusque complet du cœur alors que la compression hypogastrique n'amenait pas de modifications du pouls. Il semble donc que le jour où cet examen a été fait, le malade présentait un état de vagotonie considérable.

Ultérieurement, le réflexe oculo-cardiaque a été interrogé une troisième fois, toujours à la même heure et dans les mêmes conditions, il n'a révélé qu'une diminution de 3 pulsations à la minute par compression des globes oculaires, le pouls passant de 67 à 64.

Ainsi ces trois examens pratiqués dans des conditions à peu près identiques, mais à des dates très éloignées, nous ont donné des résultats si différents qu'il n'est pas possible de conclure à l'existence d'une modification permanente de l'équilibre vaguesympathique chez ce malade.

Pour compléter cette étude, nous avons pratiqué les épreuves pharmacodynamiques en inscrivant toutes les cinq minutes les variations du pouls, de la tension artérielle et de l'indice oscillométrique, ainsi qu'en notant les sensations subjectives que ressentait le sujet. Nous n'avons pas jugé bon de reproduire ces courbes dont l'intérêt est très limité. Notons seulement que les réactions du malade ont été assez vives à l'injection sous-cutanée de 1/2 milligramme d'atropine, ainsi qu'à l'injection de 2 centigrammes de pilocarpine. L'injection de pilocarpine en particulier a déterminé une vasodilatation faciale considérable, une salivation extrêmement abondante et une accentuation des phénomènes d'asthénie, alors que l'injection d'atropine n'était accompagnée d'aucun trouble subjectif. Les variations du pouls, de la tension artérielle et de l'indice oscillométrique à la suite de ces deux injections ont été importantes et permettent de conclure à l'existence d'un certain degré d'hypervagotonie.

Au contraire, les variations de ces trois éléments ont été à peu près nulles sous l'influence de l'injection sous-cutanée de 1 milligramme d'adrénaline. Le malade n'a perçu aucune sensation anormale et il ne s'est pas produit de glycosurie dans les heures qui ont suivi cette injection.

L'injection de 10 centigrammes d'extrait hypophysaire n'a pas non plus déterminé de réaction notable.

Enfin, désirant comparer l'action de l'adrénaline à l'action de l'extrait surrénal, nous avons pratiqué une injection sous-cutanée de 20

centigrammes de ce produit. Sous l'influence de cette injection, les sensations subjectives ont été notables : impression de pâleur, légère tendance syncopale, petit éblouissement; au contraire, les modifications objectives des trois éléments que nous étudions ont été à peu près identiques à celles obtenues avec l'adrénaline.

En somme ces épreuves pharmacodynamiques dont la signification est loin d'être absolue, permettent de conclure à l'existence d'un certain degré de vagotonie.

Obs. 2. — Arn... Chez ce malade le réflexe oculo-cardiaque donnait une réponse nulle, la compression des globes oculaires ne déterminait aucune modification du rythme du pouls.

Obs. 3. — Log... Les résultats fournis par l'étude du réflexe oculo-cardiaque étaient les suivants : avant compression le pouls battait à 88; après compression, le pouls battait à 94, il y avait donc inversion du réflexe oculo-cardiaque.

L'épreuve de l'adrénaline donnait les résultats suivants : sensation de frisson, baisse de l'indice oscillo-métrique, les oscillations étant à peine esquissées, il devenait impossible de préciser la tension minima.

La tension artérielle passait de 11-5 avant l'épreuve à 13-7 après l'épreuve.

Obs. 5. — Asp... Chez cette malade le réflexe oculo-cardiaque donnait un ralentissement de 4 pulsations à la minute, donc réponse normale. L'épreuve du nitrite d'amyle déterminait de la rougeur de la face et des extrémités, suivie bientôt de pâleur.

L'épreuve de la pilocarpine donnait de la rougeur, un peu de congestion de la face, de l'hypersalivation, puis une sensation de froid avec légère réaction pilo-motrice.

La tension artérielle sous l'influence de la pilocarpine passait de 17 1/2-10 1/2 à 18-10.

Le pouls de 80 à 92.

L'injection d'adrénaline déterminait une légère pâleur. La tension artérielle passait de 16-10 1/2 à 13 1/2-8. L'indice oscillo-métrique passait de 3 1/2 à 3 et le pouls restait à 84. Le réflexe pilomoteur donnait une réaction modérée et généralisée.

Obs. 6. — Guil... A un premier examen il existe chez ce malade un état de vagotonie assez nette puisque le réflexe oculo-cardiaque

donnait un ralentissement de 24 pulsations (de 60 à 36) par compression oculaire; au contraire le réflexe solaire était nul.

Une autre fois au contraire, la réponse fournie par le réflexe oculocardiaque était moins net; le pouls passait de 72 à 56 (ralentissement de 16), légèrement supérieur à la normale.

Le réflexe pilomoteur donnait une réponse normale.

Il résulte de ces diverses épreuves que l'étude du système vago-sympathique, par les procédés habituels, ne nous fournit pas de renseignements extrêmement importants et que dans tous les cas, les modifications que l'on peut observer ne peuvent servir de base à une théorie pathogénique de la myasthénie.

Évolution Générale

L'évolution de la myasthénie échappe à tout schéma bien défini. Notons cependant que son début se fait ordinairement de manière *lente et progressive* et les premiers symptômes en date sont habituellement *les troubles oculaires*, bien qu'il soit possible que l'affection commence par les extrémités des membres pour envahir ultérieurement les muscles oculaires et faciaux.

L'évolution de la maladie se fait essentiellement par *poussées*; des longues périodes de rémissions spontanées sont possibles pendant lesquelles il ne faut pas se hâter de croire à une guérison définitive ni à un succès thérapeutique.

Ultérieurement en effet on assiste soit spontanément, soit sous l'influence de *causes occasionnelles parmi lesquelles nous citerons au premier plan les états infectieux*, à l'accentuation des troubles myasthéniques et quelquefois à une évolution fatale.

L'évolution dans son ensemble peut d'ailleurs se faire sur un mode *aigu* ou *chronique*. Parmi les formes aiguës le cas décrit par Widal et Marinesco évolua en 14 jours, celui de Dorendorf en 29 jours.

Parmi les formes qui au contraire ont une longue évolution, signalons un cas décrit par Rennie en 1907 qui fut alors communiqué dans la « Review of Neurology and Psychiatry ». Ce même malade fut retrouvé en 1919 en excellente santé, bien qu'il persistât cependant un certain degré de fatigabilité des muscles de la région dorsale. Parallèlement, Dufour et Rogues de Fursac ont connu un malade dont l'affection a évolué lentement vers la guérison, le malade a été revu

14 ans après, en état de parfaite santé. Mac Kendree, de son côté, suivit un cas de myasthénie qui évolua en 18 ans.

En tous cas, étant donné l'extrême fréquence des rechutes qui peuvent se voir après des années de santé apparente, on devra toujours se montrer circonspect dans l'affirmation d'une guérison qui peut n'être qu'une accalmie plus ou moins prolongée.

Formes Cliniques

La complexité de l'aspect clinique de la myasthénie a permis de lui décrire un grand nombre de formes mono-symptomatiques ou de formes anormales, à l'énumération desquelles nous ne nous attarderons pas.

Cependant parmi celles-ci, il y a lieu de faire une place à part à la *forme amyotrophique*. Nous avons vu au cours de la description des symptômes, que l'atrophie musculaire si elle ne fait pas partie, à proprement parler, du tableau clinique de la myasthénie, n'est cependant pas exceptionnelle.

Plaçons, à côté des formes amyotrophiques, celles qui s'accompagnent de *contractions fibrillaires*. Une de celles-ci peut être retrouvée dans le mémoire d'Erb. Sicard et Forestier ont décrit récemment un cas analogue de myasthénie avec contractions fibrillaires et hyperréflexivité tendineuse, créant un tableau clinique intermédiaire entre la myasthénie et la sclérose latérale amyotrophique.

Parmi les autres formes symptomatiques, le *syndrome de Negro* ou myasthénie d'origine périphérique, doit être noté et nous semble-t-il, entièrement éliminé du cadre de la myasthénie. Sous ce nom en effet, Negro, Roasenda et Capuzzo ont décrit des phénomènes de myasthénie avec paralysie transitoire qui restent localisés à un muscle ou à un groupe musculaire. Parfois c'étaient les muscles de la main droite, d'autres fois un muscle de l'œil, qui étaient atteints; ces paralysies disparaissaient par le repos. Negro attribuait cette sorte de « claudication intermittente », non pas à des phénomènes vasculaires, mais à un trouble de la nutrition des nerfs moteurs périphériques et il opposait ainsi sa myasthénie d'origine périphérique à la myasthénie grave classique à laquelle il attribuait une origine centrale. C'est ce syndrome qui a été signalé ultérieurement sous le nom de « myasthénie localisée » ce qui a l'avantage de ne présumer en rien de sa pathogénie. Il semble

bien établi que le syndrome de Negro ne comprend que quelques cas atténués de polynévrite alcoolique ou diphtérique.

La *forme ataxique de Curschmann* se présente comme une ataxie globale visible à la marche et à la station verticale, mais ce n'est pas en réalité une véritable ataxie puisqu'elle disparaît au repos, s'accroît le soir, n'existe pas au réveil. Curschmann l'appelle une « ataxie de surmenage » dont l'aspect clinique ne ressemble que grossièrement à l'ataxie cérébelleuse ou tabétique. L'auteur ne signale pas de troubles de la sensibilité profonde, ni d'atteinte des voies cérébelleuses; on a l'impression que son ataxie n'est qu'une sorte de parésie des membres inférieurs, survenant à la fatigue et disparaissant par le repos comme cela se voit dans tous les phénomènes myasthéniques.

Parmi les autres formes mentionnées par divers auteurs nous trouvons surtout des cas de myasthénie associée à un syndrome clinique plus ou moins net, d'*altération des glandes vasculaires sanguines*. Ces observations très remarquées, servirent à l'édification de diverses théories pathogéniques.

L'association à une *tumeur thymique* est la plus fréquente. Nous verrons, en étudiant la pathogénie et l'anatomie pathologique de la myasthénie combien ces cas sont intéressants.

Mathias décrit un cas de myasthénie associée à de la *sclérodémie* et de la *pigmentation cutanée*.

Des formes de myasthénie ont été vues associées à de l'insuffisance ovarienne, à des dystrophies osseuses variées, à divers troubles de la nutrition. Ce sont là des cas d'exception.

Plus intéressants sont les cas de myasthénie associée au *goître exophtalmique*.

Londe le premier, a insisté sur l'importance du syndrome asthénique dans la maladie de Basedow. Oppenheim, dans son mémoire, groupe un certain nombre de cas d'association de ces deux maladies.

Brissaud et Bauer présentent en 1904, à la Société de Neurologie, un cas analogue où les deux ordres de symptômes évoluèrent parallèlement vers l'amélioration.

Tous ces cas sont notés dans la thèse de Boudon qui tend à rapprocher la myasthénie de la maladie de Basedow et à faire jouer un rôle important à l'hyperfonctionnement du corps thyroïde dans la production des symptômes asthéniques.

Parmi toutes les formes cliniques de la myasthénie, il y a lieu de retenir surtout celles qui semblent *consécutives à des infections ou à*

des intoxications. Les infections peuvent en effet créer des états d'asthénie analogues au syndrome d'Erb. Dans les cas décrits par Prandi, on observa le développement d'un syndrome myasthénique à la suite d'une *fièvre typhoïde*, sans qu'il soit possible de dire s'il s'agissait d'une myasthénie vraie ou d'un syndrome asthénique banal; cependant on retrouve ici la localisation faciale des troubles moteurs, la fatigabilité et l'évolution vers la mort par atteinte des muscles respiratoires.

Les formes secondaires à la *diphtérie* ne sont pas rares non plus. Signalons d'abord pour les éliminer, les cas où une paralysie diphtérique s'accompagne d'une réaction myasthénique typique sans que, par ailleurs, le tableau clinique puisse faire penser à la maladie d'Erb-Goldflam. C'est un cas de ce genre qu'a rapporté Kramer.

Plus intéressants sont les tableaux cliniques d'asthénie survenant à la suite de diphtéries. Deux cas pareils ont été signalés par Gerson, qui voit se développer une myasthénie dans la convalescence d'une diphtérie; « il nous semble, dit-il, que l'état myasthénique représente le degré atténué d'une parésie tardive et qu'il doit être provoqué par une lésion relativement petite de l'appareil moteur ».

Enfin, *les formes secondaires à l'encéphalite épidémique* sont parmi les plus importantes.

Les premiers cas de ce genre ont été rapportés en 1921 par Sarbo qui signale, au cours de l'encéphalite, un symptôme un peu anormal qui est la fatigabilité musculaire avec réaction myasthénique. La même année, au cours de la discussion d'un cas clinique présenté par Gallavardin à la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, Froment se demande si l'encéphalomyélite épidémique ne peut pas réaliser un syndrome d'Erb avec réaction normale de certains muscles et réaction de dégénérescence dans d'autres.

Bertiel, de son côté, estime que si ce rapprochement entre les deux affections n'a pas été fait plus tôt, c'est que, dit-il, il n'y a pas de lésions anatomiques dans la maladie d'Erb-Goldflam, alors qu'il y en a dans l'encéphalomyélite.

L'année suivante, en 1922, Grossmann publie trois cas d'encéphalite épidémique présentant un syndrome clinique de myasthénie grave; ces trois cas cliniques sont accompagnés d'un cas anatomique. Dans le commentaire des trois observations, l'auteur insiste sur la difficulté du diagnostic, mais donne comme signe particulier qui permet de distinguer ce syndrome myasthénique post-encéphalitique de la myasthénie vraie, la brutalité du début, le manque de variations dans le degré

de faiblesse musculaire, l'absence de vraie fatigue myasthénique, l'absence de réactions électriques myasthéniques, la persistance et la fixité des troubles, l'exagération des réflexes.

En 1922 également, Higier signale quelques cas de fatigabilité musculaire sans modification des réactions électriques au cours de l'encéphalite.

En 1923, Paulian retrouve l'asthénie musculaire et, à plusieurs occasions, la réaction myasthénique.

Arthur J. Hann note la même fatigabilité myasthéniforme post-encéphalitique.

Enfin, en 1925, Guillaïn, Alajouanine et Kalt reprennent la question dans la Revue Neurologique; ils distinguent les phénomènes myasthéniques diffus et des syndromes myasthéniques localisés que l'on peut voir à la suite de l'encéphalite, comme par exemple la fatigabilité à l'écriture, à la mastication, à la déglutition, et la réapparition de la diplopie à la suite de la fatigue.

Ils rappellent enfin que la fatigabilité est un symptôme banal au cours de l'encéphalite et qu'une fatigabilité progressive à l'effort, véritablement pathologique, peut se rencontrer aussi bien à la phase aiguë que dans les formes prolongées de l'encéphalite épidémique. Deux nouveaux cas cliniques sont apportés par ces auteurs qui donnent comme signes particuliers de ce syndrome myasthénique, l'hypotonie et les modifications des réactions électriques avec, dans un cas, diminution des chronaxies des masseters des deux côtés et réaction électrique typique de séquelle d'encéphalite et non de myasthénie.

Parmi les intoxications qui peuvent créer des syndromes myasthéniques, nous retrouvons, dans un cas de Taylor, le *saturnisme* qui avait déterminé une paralysie radiale et qui sembla déclencher une myasthénie qui resta pendant 10 ans à peu près stationnaire.

En 1916, MM. Boidin et Trotin publient à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris un cas d'*azotémie aiguë* à forme de myasthénie grave. En réalité, comme l'indiquent eux-mêmes les auteurs de cette communication, il s'agit d'un simple état d'asthénie des muscles de la nuque, de la région loubaire, avec reflux des aliments par le nez, absence de troubles oculaires. L'état de fatigue musculaire était permanent, les réactions électriques des nerfs et des muscles semblaient normales.

Des formes consécutives aux intoxications *par les gaz de combat* ont été aussi signalées, en particulier par M. Harvier à la Société

Médicale des Hôpitaux en 1920. Dans un de ces cas, il est noté un certain nombre de troubles qu'il n'est pas habituel de rencontrer dans les myasthénies : vertiges, hémianopsie droite transitoire.

MM. Guillaïn et Barré de leur côté ont observé quelques cas de ce genre au cours de la guerre et en particulier à la suite d'intoxication par les gaz chlorés. Le symptôme myasthénique, dans ces cas, faisait partie d'un syndrome neurologique complexe avec abolition des réflexes tendineux, hyperréflexivité cutanée, exagération de la contractilité neuro-musculaire et troubles pupillaires.

Telles sont, dans leur ensemble, les variétés cliniques que l'on pourrait être tenté de considérer comme des formes étiologiques de la myasthénie.

A celles-ci il faut ajouter certains états myasthéniformes qui peuvent se voir au cours de l'évolution d'affections nerveuses en foyer. C'est ainsi que, au cours de la *paralysie pseudo-bulbaire*, la voix peut prendre un timbre myasthénique ainsi que l'a noté dans sa thèse notre collègue Thurel. Dans l'*ophtalmoplégie nucléaire progressive*, les premiers troubles oculaires, et particulièrement le ptosis, peuvent par leur variabilité réaliser un syndrome voisin de la maladie d'Erb.

En réalité, si on examine d'un peu près tous les cas qui ont été rapportés, on constate qu'aucun de ceux-ci ne réalise complètement le tableau de la myasthénie d'Erb-Goldflam tel qu'il a été décrit primitivement.

Il semble que dans tous ces cas on ait affaire à des *syndromes myasthéniformes* qui doivent être placés à côté de la *myasthénie grave* (maladie d'Erb). Celle-ci se présente comme une entité clinique bien individualisée et ne peut se confondre avec les *syndromes myasthéniques des affections nerveuses, des infections et des intoxications*.

On peut donc conclure, avec Claude, qu'il faut distinguer d'une part les formes graves de myasthénie qui constituent à proprement parler la « myasthenia gravis » des auteurs anglais, et dont l'étiologie reste extrêmement complexe, sinon inconnue. À côté de cette véritable myasthénie grave ou maladie d'Erb-Goldflam, il y a lieu de placer des formes atténuées, des formes transitoires et des formes atypiques, de la même maladie, et enfin, en dehors de la maladie d'Erb-Goldflam, des états asthéniques qui peuvent être consécutifs à des maladies infectieuses, à des intoxications ou à un simple surmenage. C'est dans ce dernier groupe qu'il y a lieu de placer les syndromes myasthéniformes post-encéphalitiques qui en sont la variété la plus importante.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la myasthénie bulbo-spinale est relativement facile à condition d'y penser.

Au début, les paralysies oculaires, lorsqu'elles sont isolées, peuvent faire penser à la *syphilis*, à l'*encéphalite* ou à l'*ophtalmoplégie nucléaire progressive* dont les paralysies présentent parfois au début une variabilité analogue à ce qu'on observe dans la myasthénie. Mais, en cas de myasthénie, le tableau clinique se complète tôt ou tard, et le symptôme essentiel, la *fatigabilité avec récupération fonctionnelle après un repos*, est si caractéristique qu'il impose en quelque sorte le diagnostic. La *variabilité des symptômes* d'un jour à l'autre ou même au cours de la journée est un autre caractère essentiel.

Quant à l'*examen électrique* (recherche de la réaction dite myasthénique), il est certes d'un grand secours, mais ses réponses ne donnent pas de certitude absolue et bien souvent elles sont sujettes à caution.

Enfin, pour appuyer le diagnostic, deux procédés ont été proposés : la *biopsie musculaire* et la *radiographie*.

Par la *biopsie* on recherche les lésions musculaires qui, sans être constantes, sont extrêmement fréquentes dans la myasthénie : les lymphorragies décrites par Buzzard et diverses modifications qui portent tant sur le sarcoplasme que sur le myoplasme.

Ce procédé a pu être employé avec succès par un certain nombre d'auteurs. Cependant, étant donné l'inconstance des lésions musculaires et la difficulté que l'on peut avoir à faire accepter au malade une telle recherche, il ne semble pas que cette technique puisse entrer dans la pratique courante et s'appliquer à tous les cas douteux.

La *radiographie* est certainement d'un emploi plus facile. On prend une plaque de la région thoracique en position antéro-postérieure et en position latérale, de manière à voir l'espace clair rétro-sternal. On peut ainsi distinguer les ombres anormales que créent les tumeurs thymiques lorsqu'elles existent. Malheureusement, les cas de myasthénie avec tumeur du thymus restent l'exception, et même dans les cas positifs, les ombres données par la tumeur sont bien souvent d'une interprétation radiographique difficile, sauf s'il y a calcification de la tumeur. Ce procédé, comme le précédent, n'est donc pas appelé à donner des renseignements très importants.

Nous l'avons appliqué chez plusieurs de nos malades : dans aucun cas nous n'avons observé d'ombre thymique anormale.

Il semble donc en définitive que l'on doive surtout accorder de l'importance à l'*allure clinique* de l'affection.

Nous ne passerons pas en revue toutes les affections qui peuvent simuler de près ou de loin un des symptômes classiques de la myasthénie; nous nous attacherons seulement à décrire quelques-unes des maladies qui peuvent être d'un diagnostic particulièrement délicat.

Parmi celles-ci, les *polynévrites* réalisent parfois un tableau clinique assez voisin. Le diagnostic repose, dans ce cas, sur la présence de troubles de la sensibilité subjective ou objective; l'intensité de l'atrophie musculaire, les modifications des réflexes et des réactions électriques, enfin et surtout la fixité des troubles qui contraste avec l'extrême variabilité de la symptomatologie myasthénique.

Dans certains cas, cependant, ce diagnostic est extrêmement délicat; nous avons vu en étudiant les formes cliniques que ce qui a été décrit par Negro sous le nom de myasthénie à type périphérique n'est en somme qu'un aspect un peu particulier de polynévrite. Nous savons également que les polynévrites diphtériques peuvent prendre un aspect pseudo-myasthénique. Enfin des diphtéries authentiques, accompagnées ou non de polynévrite, peuvent être suivies de l'apparition d'un tableau typique de myasthénie d'Erb. C'est dire que tous les termes de transition peuvent se rencontrer entre ces deux aspects cliniques et que dans les cas limites le diagnostic est extrêmement délicat.

Parmi les affections neurologiques du type polynévrite ou poliomyélite, les *syndromes ascendants du type Landry* seront certainement d'un diagnostic particulièrement délicat, surtout dans les formes graves rapidement évolutives, qui s'accompagnent précocement de troubles bulbaires avec accidents de suffocation qui simulent en tous points les grands accidents respiratoires de la maladie d'Erb.

Les autres affections bulbaires : paralysie bulbaire progressive avec facies d'Hutchinson, sclérose latérale amyotrophique, syringobulbie, tumeur bulbaire, ont une évolution plus régulière et leurs symptômes sont plus fixes. La paralysie avec hémiatrophie de la langue, si fréquente dans toutes ces maladies du bulbe, ne se rencontre pratiquement jamais dans la myasthénie.

Nous avons signalé aussi en cours de route la fréquence des syndromes myasthéniques au cours de l'*encéphalite épidémique*. Notons que le diagnostic est particulièrement délicat au début lorsqu'existent seuls des troubles oculaires du type myasthénique. De toutes les affections neurologiques, l'encéphalite est certainement celle qui peut créer

le plus facilement des troubles oculaires divers et atypiques, comme ceux que l'on rencontre dans la maladie d'Erb.

Quelques *intoxications* peuvent simuler aussi de très près la myasthénie : c'est le cas des intoxications par les sels de baryum, par la protovératrine, le sulfate de carbone. Parmi celles-ci, il faut faire une place à part au *botulisme* qui, dans ses formes nerveuses, se caractérise par des paralysies oculaires avec ptosis et parfois ophtalmoplégie complète; dysphagie rendant impossible l'alimentation; troubles de la phonation et état de parésie des membres. Les antécédents, la fréquence de la mydriase, l'atteinte plus marquée de la musculature interne que de la musculature externe de l'œil, la fixité des symptômes enfin, permettent un diagnostic qui peut être parfois très difficile.

Parmi les autres asthénies qui peuvent réaliser de très près le tableau clinique du syndrome Erb-Goldflam, il faut signaler celles qui sont en rapport avec un degré plus ou moins marqué d'*insuffisance surrénale*.

C'est ici un point particulièrement intéressant qui mérite qu'on s'y arrête étant donné que pour certains auteurs (Claude) il existe des faits de transition entre l'insuffisance surrénale et la myasthénie. Il faut reconnaître en effet que les deux tableaux cliniques présentent quelques points d'analogie. Cependant, dans la maladie d'Addison ou dans les autres insuffisances surrénales, il existe un état de fatigabilité et d'asthénie permanent, indépendant de tout mouvement (Raymond et Lejonne); au contraire, dans la myasthénie, les premiers mouvements se font avec facilité, l'impotence fonctionnelle ne se développe qu'à la suite d'efforts répétés. D'autre part les phénomènes myasthéniques prédominent dans les territoires des nerfs crâniens, alors que l'asthénie surrénale a une topographie beaucoup plus diffuse. Enfin, les modifications du pouls et surtout de la tension artérielle, si elles existent dans la myasthénie, sont toujours très discrètes alors qu'elles occupent le premier plan dans l'insuffisance surrénale.

Deux affections très spéciales ont été enfin signalées comme susceptibles d'être confondues avec la myasthénie grave.

La maladie de Gerlier ou vertige paralysant, surtout rencontrée en Suisse, se caractérise par une atteinte plus rare des muscles de la mastication et des muscles faciaux, à l'exception des muscles élévateurs des paupières. Les fléchisseurs sont plus atteints que les extenseurs au niveau des membres. Les troubles visuels se rapprochent de ceux de la myasthénie : c'est une affection qui apparaît par crises qui peuvent

durer quelques minutes et surviennent 10, 20 fois par jour. Elle survient au cours de l'été et disparaît avec le début du froid.

Une affection analogue est décrite au Japon sous le nom de *Kubisagari*; elle se caractérise par de l'obnubilation de la vue; le contour des objets devient flou, entouré de brume; il y a du ptosis, de la diplopie; l'examen ophtalmoscopique montre de l'hyperhémie papillaire, la parole devient de moins en moins compréhensible, la mastication et la déglutition sont troublées, puis se produit une paralysie des muscles de la nuque, du dos et des extrémités; c'est une affection qui survient surtout chez les paysans qui travaillent dans les rizières, courbés vers le sol : c'est dans cette position que les troubles moteurs apparaissent dans les muscles qui fournissent les plus grands efforts. Rapidement la paralysie se complète; les sujets atteints deviennent incapables de manier leurs instruments aratoires. Les accès durent 10 à 15 minutes, cessent avec le repos, mais se reproduisent quand le malade recommence le même travail dans la même position. Cette maladie survient d'une manière endémique ou épidémique, apparaît suivant un mode rapide ou insidieux, s'accompagne de troubles du fond de l'œil et d'obnubilation de la vue, ce qui ordinairement, ne se voit pas dans la myasthénie. Les auteurs japonais ont fait remarquer que cette maladie s'observe surtout chez les paysans qui vivent au contact de certains animaux et qui couchent à proximité des étables. On l'a attribuée également à une intoxication alimentaire.

Deuxième partie

ETUDE ANATOMIQUE

DEUXIÈME PARTIE

Etude Anatomique

Nous serons brefs sur ce chapitre. Si les travaux anatomiques ont été nombreux, leurs résultats ne sont pas concluants.

Les recherches anatomiques ont porté essentiellement sur trois ordres de faits que nous envisagerons successivement :

- 1° les lésions du système nerveux central et périphérique.
- 2° les lésions musculaires.
- 2° les lésions endocriniennes et viscérales.

LÉSIONS DU SYSTÈME NERVEUX

La multiplicité des recherches qui ont été faites sur ce sujet n'a d'égal que l'extrême variabilité des lésions qui ont été observées et qui ont plus ou moins servi à l'édification de théories parthogéniques.

Au lieu de faire l'historique de ces recherches, nous passerons simplement en revue les divers territoires nerveux, en signalant les lésions anatomiques que l'on y a observées. Nous terminerons en exposant brièvement nos propres recherches et leurs résultats.

1. *Ecorce cérébrale.*

On a trouvé exceptionnellement des lésions dans cette région. Signalons cependant que Déjerine et Thomas ont signalé quelques altérations légères, limitées à des territoires circonscrits de l'écorce.

Raymond et Alquier de leur côté ont trouvé, dans un cas de multiples foyers microscopiques de ramollissement.

2. *Faisceau pyramidal.*

Déjerine et Thomas, dans la même observation, ont vu une dégénérescence des fibres pyramidales dans leur trajet bulbo-protubérantiel, réalisant un aspect analogue à celui qu'il est habituel de rencontrer dans les cas de paralysie pseudo-bulbaire. Il leur sembla que c'était une lésion primitive et non pas une dégénérescence secondaire.

3. *Lésions des noyaux gris centraux.*

Dans un cas de Mott et Barrada, les lésions maxima siégeaient à ce niveau; elles étaient alors constituées par la diminution de la substance basophile, particulièrement marquées au niveau des grandes cellules du thalamus.

C'est aussi au niveau des noyaux gris centraux que Raymond et Alquier avaient trouvé au maximum des lésions de chromatolyse, de neurophagie et d'atrophie cellulaire.

4. *Lésions des noyaux moteurs des régions bulbo-protubérantielle et pédonculaire.*

C'est au niveau de ces régions que les recherches ont surtout porté puisque la myasthénie prend souvent le masque d'une affection bulbaire, ce qui lui a valu la dénomination de myasthénie bulbo-spinale.

Rappelons que les premiers auteurs qui ont décrit la maladie d'Erb-Goldflam avaient insisté sur le fait qu'il n'existait pas de lésions anatomiques capables d'expliquer les troubles à allure bulbaire qui constituaient la symptomatologie de cette affection.

Les travaux ultérieurs ont cependant trouvé, dans quelques cas, des lésions anatomiques. Citons parmi ceux-ci l'observation de Raymond et Alquier où il existait des lésions disséminées à la région du bulbe.

De leur côté, Claude et Porak signalent que dans un cas il existait moins de cellules que normalement au niveau de ces noyaux, dans ces cellules les granulations chromaffines étaient plus rares, les cellules enfin prenaient uniformément les réactifs colorants, il existait une atrophie des prolongements filiformes et les granulations chromatiques étaient réduites en poussière.

Dans le cas de Widal et Marinesco, on retrouve des altérations chromatolytiques des noyaux des nerfs crâniens; dans celui de Sossedoff et Glockner, les lésions de chromatolyse portaient uniquement sur le noyau dorsal du vague.

Des aspects analogues ont été vus par Kolischer, Guthery, Leclerc et Sarvonat, Fajersztejn et Liefmann.

Plus récemment Mott et Barrada trouvaient des lésions de vacuolisation des cellules des noyaux oculo-moteurs, associées à la présence de grains lipoidiques dans les espaces périvasculaires.

5. *Lésions de la substance grise médullaire.*

Lereboullet et Baudoin signalent des lésions des cornes antérieures de la région cervicale et dorsale. Les cellules motrices étaient chétives, mal développées, les noyaux en chromatolyse.

Mayer trouve des lésions analogues avec la méthode de Marchi.

Buzzard trouve dans la moelle des lymphorragies analogues à celles qui constituent la lésion essentielle du tissu musculaire.

6. *Nerfs périphériques.*

Les lésions sont plus rares.

Mayer trouve des altérations des fibres radiculaires.

Murri, des modifications des nerfs périphériques et des terminaisons motrices intramusculaires.

7. *Lésions méningées.*

Raymond et Alquier signalent une légère réaction méningée surtout au niveau de la méninge rachidienne.

Oppenheim et Senator, Bury et Mac Carthy trouvent des malformations épendymaires. Claude et Porak constatent aussi des lésions épendymaires très prononcées.

NOS RECHERCHES PERSONNELLES

Dans les deux cas anatomiques qu'il nous a été donné d'examiner avec notre ami le Docteur Yvan Bertrand, au laboratoire de la clinique des maladies nerveuses de la Salpêtrière, il n'existait à l'autopsie aucune lésion macroscopique des centres nerveux.

Les régions que nous avons examinées étaient : le pédoncule cérébral et plus particulièrement le noyau de la 3^e paire crânienne, le bulbe, la protubérance, la moelle.

Les coupes ont été traitées : par la méthode de Weigert pour la coloration de la myéline, par celle de Nissl pour les cellules nerveuses, par la méthode de Jacob pour la névroglie, enfin par la méthode de Billchowsky pour l'étude des neuro-fibrilles. Une coloration banale par l'hématéine-éosine permettait de se rendre compte de l'état des vaisseaux.

Dans ces deux cas, en aucun point des préparations, nous n'avons trouvé d'altération quelconque des cellules nerveuses, des neurofibrilles, de la myéline, de la névroglie ou des vaisseaux.

Ainsi, à côté des cas où il existe des lésions nettes du système nerveux, il en est beaucoup d'autres où on ne constate aucune altération. C'est un fait sur lequel ont insisté Roussy et Rossi qui affirment que le rôle négatif du système nerveux est à peu près constant.

La nature de ces lésions nerveuses, lorsqu'elles existent, est toujours à peu près la même. Ce sont soit des lésions cellulaires de chromatolyse, soit des lésions hémorragiques, exceptionnellement quelques malformations. Il est à noter l'absence de réactions névrogliques qui est à peu près constante.

Ainsi, si l'on examine dans l'ensemble les lésions anatomiques qui ont été trouvées dans la myasthénie, on est frappé par leur diversité qui ne cadre pas avec la fixité du tableau clinique. Aussi ne semble-t-il pas possible d'établir un rapport de cause à effet entre ces deux ordres de phénomènes.

En conclusion : il existe des cas de myasthénie dans lesquels il n'est pas possible de déceler, par les procédés actuels de recherches, la moindre lésion du système nerveux. Dans les cas où il existe des lésions, celles-ci sont remarquables par leur diversité; certaines rentrent dans le cadre des lésions agoniques, d'autres sont sans doute des lésions toxiques, d'autres enfin sont constituées par des lésions de chromatolyse banales sans grande signification.

En définitive, il n'existe pas dans la myasthénie de lésions nerveuses spécifiques décelables par nos procédés de recherches actuels.

Ceci ne veut pas dire que le système nerveux ne joue aucun rôle mais seulement que l'affection ne détermine pas au niveau des centres nerveux des lésions fixes, profondes, permanentes et systématisées.

LESIONS MUSCULAIRES

Ce sont les lésions les plus fréquentes, elles sont presque constantes.

Boudon, dans sa thèse, déclare qu'on les rencontre dans 86 % des cas. Leur intensité est d'ailleurs extrêmement variable. Parfois, elles sont très discrètes, souvent elles sont très nettes. Leur distribution est extrêmement inégale, aussi est-il nécessaire de prélever des fragments de muscles nombreux à des points différents pour les découvrir sur certaines coupes.

Parmi ces lésions, nous distinguerons :

Les lymphorragies de Buzzard, qui ont été décrites par cet auteur comme la lésion véritablement spécifique de la myasthénie; *les autres altérations musculaires*, qui portent tant sur le myoplasme que sur le sarcoplasme.

I. LES LYMPHORRAGIES DE BUZZARD :

Ces lésions avaient d'abord été observées par Laquer et Weigert qui les considéraient comme le résultat d'une généralisation néoplasique.

En 1902, Goldflam trouve dans les muscles myasthéniques des foyers cellulaires constitués par des amas circonscrits de cellules d'aspect lymphoïde avec quelques polynucléaires; lui aussi considère ces lésions comme des foyers métastatiques d'une tumeur pulmonaire que portait le malade.

Liefmann signale aussi des lésions musculaires avec atrophie des fibres et prolifération du protoplasma.

Jusqu'à cette date on considérait ces lésions comme constituées effectivement par des métastases musculaires de tumeurs épithéliales.

Cependant Link observe un cas dans lequel il existait des infiltrations cellulaires identiques à celles qu'avaient trouvées antérieurement Weigert et Goldflam sans qu'il existât aucun néoplasme.

Hun publie ultérieurement une observation analogue, mais c'est surtout Buzzard qui donne la description précise et complète de cette lésion à laquelle il donne le nom de *lymphorragie*. Il choisit cette désignation parce que les cellules qui constituent ces foyers lymphor-

ragiques ne peuvent être distinguées des lymphocytes ni par leur taille, ni par les caractères de leurs noyaux et aussi parce que ces lésions infiltrent les tissus de la même façon que les globules rouges dans les cas d'hémorragie capillaire, sans s'accompagner de modifications nettes dans la structure des tissus avoisinants, sans qu'il existe ni réaction inflammatoire, ni toute autre modification tissulaire.

L'interprétation de cette lésion a donné lieu à diverses hypothèses. Nous avons vu que d'abord elle a été prise par un foyer *néoplasique*. Ultérieurement, on a eu plutôt tendance à la considérer comme l'expression d'une *réaction inflammatoire* chronique et ceci particulièrement dans les cas où, en plus des cellules rondes, on y trouvait des cellules polynucléaires et de grandes cellules plasmiques.

Des discussions nombreuses ont été soulevées quant à leur signification. C'est ainsi que Hun, Blumer et Streeter suggèrent que la myasthénie est en quelque sorte un *trouble de la circulation du sang et de la lymphe* au niveau des muscles en considèrent les lymphorragies comme le résultat d'une gêne de la circulation lymphatique.

On s'est demandé si les lymphorragies sont primitives ou secondaires. Primitives, elles seraient causées par une irritation de cause toxique ou inflammatoire; secondaires, elles seraient le résultat d'une gêne de la circulation lymphatique.

Link suppose que ces lymphorragies empêchent la neutralisation des produits de fatigue en gênant la circulation de la lymphe.

Toutes ces opinions sont à peu près d'égale valeur et la signification de la lymphorragie est encore mal connue. D'ailleurs, si elle est très fréquente, on ne la retrouve cependant pas dans tous les cas de myasthénie. C'est ainsi que Lereboullet et Baudoin, dans leur cas, n'ont trouvé aucune lésion musculaire. Il en est de même de Claude et Porak qui insistent sur l'extrême discrétion des lésions des muscles.

La localisation de ces lymphorragies, lorsqu'elles existent, est très variable. On peut les trouver dans les muscles oculaires, dans la langue, mais elles ne se limitent pas au seul système musculaire. On trouve des foyers lymphorragiques identiques dans les glandes endocrines, le foie, le pancréas. Buzzard en a même trouvé dans les ganglions nerveux et dans la substance grise de la moelle.

Reste à savoir s'il est possible d'observer ces lésions dans d'autres affections que la myasthénie.

Des lésions analogues ont été signalées dans le goître exophtalmique et Buzzard lui-même en a retrouvé dans un cas de sclérose latérale

amyotrophique. Notons enfin qu'il n'existe pas de rapport entre l'intensité du processus lymphorragique et la gravité de la myasthénie.

Ainsi cette lésion, bien qu'étant la plus fréquente, n'est pas absolument spécifique de la maladie d'Erb.

II. LES AUTRES ALTÉRATIONS MUSCULAIRES :

Les autres altérations musculaires sont essentiellement :

- 1) des lésions des fibres musculaires;
- 2) des lésions du sarcoplasme.

1) *Lésions des fibres musculaires.*

Elles sont observées dans beaucoup d'observations, mais c'est ainsi que Raymond et Lejonne signalent l'atrophie de certaines fibres qui prennent un aspect moniliforme. Il y a disparition des striations transversales et exagération de la stiration longitudinale.

Déjerine et Thomas notent la disparition de la striation des fibres. Weigert et Goldflam signalent la présence de fibres grêles à l'intérieur du muscle. Knoblauch distingue dans le muscle myasthénique des fibres pâles rapidement épuisables, qui donneraient naissance à la réaction myasthénique, et des fibres rouges qui résistent à la fatigue.

Frugoni, enfin, indique les divers stades évolutifs des modifications de la fibre musculaire qui présenterait d'abord de l'atrophie, puis des lésions de dégénérescence.

Ce que nous devons retenir essentiellement de ces notions, c'est que, si les lésions de la fibre musculaire existent incontestablement ainsi qu'en témoignent les nombreux auteurs que nous venons de citer, l'intensité de l'atteinte de ces fibres n'est pas uniforme.

L'étude physiologique que nous ferons ultérieurement nous apprendra que *ces lésions de la fibre musculaire, lorsqu'elles existent, doivent toujours rester discrètes puisqu'elles permettent au muscle reposé d'avoir les réactions du muscle normal.*

2) *Lésions du sarcoplasma.*

On a surtout signalé les lésions de dégénérescence graisseuse trouvées par Déjerine et Thomas, par Marbourg, par Frugoni, enfin, qui,

en colorant les fibres musculaires par le sharlack-hématoxiline, observe tous les degrés d'intensité possibles, depuis l'infiltration fine jusqu'à l'envahissement complet de la fibre musculaire. De son côté, Marinesco distingue les cas où l'infiltration est diffuse et ceux où elle est systématisée.

Il s'agit donc de lésions qui semblent assez fréquentes et assez caractéristiques.

A côté de ces lésions, Borgherini trouve de la dégénérescence plasmatique et hyaline du muscle. Frugoni observe la prolifération du sarcoplasme avec présence de granulations de glycogène plus nombreuses qu'à l'état normal, alors que Marinesco insiste sur la rareté des granulations glycogéniques dans la plupart des muscles myasthéniques.

Les noyaux cellulaires du protoplasma sont également touchés; leur prolifération est notée par Lereboullet et Baud, par Marinesco, par Roussy et Rossi.

Enfin, il n'est pas jusqu'aux vaisseaux des muscles qui ne présentent quelque altération. C'est ainsi qu'Athanasius et Marinesco trouvent avec la méthode de Pappenheim de nombreux mastzellen autour des vaisseaux. Dans un autre cas, Marinesco trouve de la dilatation des capillaires qui sont hyperhémisées et des lésions de leur endothélium. Les cellules sont rétractées, détachées de la paroi; on trouve de la graisse dans les noyaux des cellules endothéliales, quelques capillaires possèdent un noyau vacuolaire gonflé avec prolifération du périnysium à leur voisinage. On observe enfin une multiplication anormale des capillaires qui présentent de nombreuses ramifications.

NOS RECHERCHES PERSONNELLES

Dans un de nos cas anatomiques, nous avons prélevé des fragments de biceps et des muscles droits de l'abdomen. Les coupes ont été colorées au Weigert pour étudier les terminaisons nerveuses intramusculaires et à l'hématéine-éosine.

a) Il n'existait pas d'altérations des terminaisons nerveuses intramusculaires (Weigert).

b) Les fibres musculaires étaient de calibre inégal, quelques-unes étaient de coloration jaunâtre (par l'hématéine-éosine) et semblaient plus volumineuses. Elles étaient surtout bourrées de *fines granulations*

Planche II

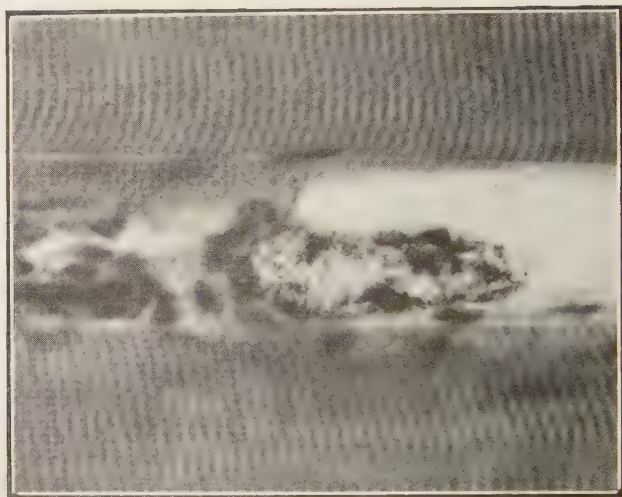


FIG. 1. — Formation d'aspect pseudokystique,
d'origine pigmentaire développée dans
les septa conjonctifs.

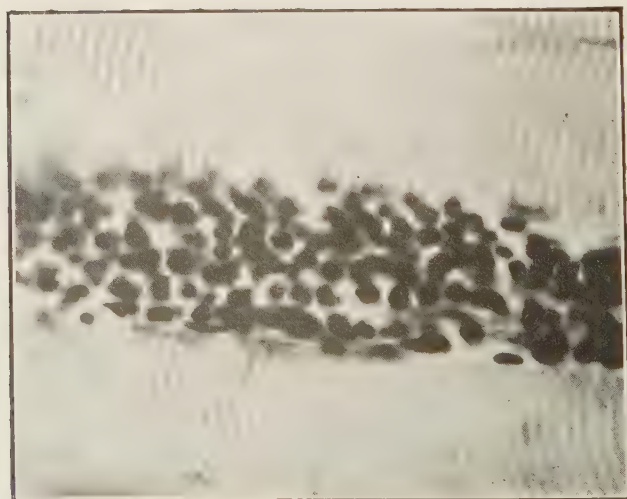


FIG. 2. — Aspect de « lymphorragie » de Buzzard.

pigmentaires, très nombreuses, disséminées, ayant peu de tendance à se grouper en amas.

Les striations longitudinale et transversale des fibres musculaires étaient conservées.

c) Les noyaux du sarcolemme n'étaient qu'en très légère prolifération.

d) dans les septa conjonctifs on constatait la présence de formations d'aspect pseudokystique (voir microphotographie) aplaties ou prenant parfois l'aspect d'une membrane ondulante. Ces amas pigmentaires étaient dépourvus de toute affinité tinctoriale.

Il semble que ces formations soient constituées par des produits de dégénération pigmentaire d'origine musculaire, accumulés dans les interstices fasciculaires.

e) On retrouvait enfin dans le tissu conjonctif et particulièrement dans les espaces périvasculaires les foyers lymphocytaires ayant l'aspect des classiques « lymphorragies de Buzzard » (voir la planche ci-jointe). Il semble bien que ces foyers traduisent une réaction conjonctive en rapport avec une métaplasie réactionnelle du stroma.

LÉSIONS ENDOCRINIENNES ET VISCÉRALES

Les principales lésions qui ont été observées sont les lésions du thymus et du corps thyroïde.

1. — *Les lésions du thymus.* — Les premières lésions thymiques ont été observées par Laquer et Weigert qui, dans une autopsie, ont trouvé une tumeur du thymus. Ultérieurement, des lésions analogues ont été vues par Goldflam, Mandlbaum et Celler; par Winer, qui trouvèrent des tumeurs de même nature. Ensuite Raymond et Alquier, Marinesco, Nazari, Brugoni, Boudon, Hoedlmoser, Link et Buzzard signalent des lésions du thymus.

Parmi ces lésions thymiques, il y a lieu de distinguer d'une part les transformations néoplasiques et, d'autre part, les modifications banales dans l'aspect des reliquats thymiques.

Ewing et Bell ont constaté que la plupart des *néoplasies thymiques* étaient dérivées du tissu thymique embryonnaire et les divisent en deux groupes : lymphosarcomes et carcinomes : ce sont des tumeurs souvent volumineuses qui occupent tout le médiastin antérieur; leur limite supérieure est à l'échancrure sternale ou à la hauteur du corps thyroïde; en bas, elles peuvent aller jusqu'au diaphragme, elles entourent et compriment les bronches, le péricarde, la plèvre et les gros vaisseaux thoraciques. Parfois elles ne font pas que comprimer, elles envahissent ces organes et peuvent envoyer des métastases au foie et à la rate, au rein, au pancréas, à la moelle et au cerveau. Leurs symptômes dépendent de leur localisation et de leur taille. Il est exceptionnel que ces tumeurs restent entièrement latentes; bien souvent leur évolution se termine par des phénomènes de compression grave et d'asphyxie.

Les conclusions d'Ewing et Bell quant à la nature de ces tumeurs thymiques sont en accord avec celles des auteurs français qui ont étudié cette question : Vermorel, Thirolloix, Claude, Porak et Géry concluent en effet que la plupart des tumeurs thymiques observées dans la myasthénie sont des néoplasies évolutives de la trame conjonctive du thymus; à côté de celles-ci, il faut faire place cependant à un type de tumeur développée aux dépens de la trame épithéliale, comme ce fut le cas dans l'observation de Claude, Géry et Porak.

Ces néoplasies du thymus ont attiré l'attention sur l'état de cet organe. Après les premières observations, il a été classique de rechercher les altérations du thymus. On a rapporté alors un certain nombre de cas où il existait des anomalies du thymus : reliquats thymiques plus nombreux que normalement ou, au contraire, absence complète de cet organe. Or, on sait que le développement des reliquats du thymus est essentiellement variable d'un individu à l'autre. Il y a donc lieu de faire des réserves sur la valeur des modifications quantitatives du parenchyme thymique et de ne pas leur accorder une importance exagérée.

2. — *Les lésions du corps thyroïde.* — Elles sont moins fréquentes que les lésions du thymus. Buzzard, le premier, a signalé la prolifération de l'épithélium avec formation de nouvelles vésicules. J.-B. Charcot et Marinesco ont observé une hypertrophie du corps thyroïde, Laquer et Weigert une hypertrophie localisée au lobe droit, Goldflam un petit goître. Marinesco, dans un autre cas, a trouvé des follicules glandulaires moins volumineux, de calibre variable, alors que d'autres étaient en voie de prolifération et semblaient traduire un état de suractivité de la glande. Laignel-Lavastine et Boudon ont observé des lésions nettes d'hyperplasie thyroïdienne. Il en est de même de Roussy et Rossi. Ces auteurs notent avec justesse qu'il est banal de rencontrer de telles modifications du corps thyroïde au cours des affections les plus diverses. Ils ajoutent qu'il n'est pas possible de conclure, partant de telles constatations, que la myasthénie constitue une affection thyroïdienne.

Ajoutons que certains auteurs ont constaté des lésions musculaires analogues à celles de la myasthénie, à l'autopsie de malades morts de la maladie de Basedow. Ce rapprochement sert de base à l'édification d'une théorie thyroïdienne de la myasthénie développée par Boudon dans sa thèse.

En dehors des lésions du thymus et du corps thyroïde, il faut signaler celles des *capsules surrénales*, dont l'altération a été vue par Marinesco et Litsen. *Dans la plupart des cas ces glandes sont normales.*

Cette constatation mérite qu'on s'y arrête. Notons d'abord que les lésions qui ont été décrites sont elles-mêmes discutables quant à leur signification. On sait en effet la fréquence et la rapidité des altérations cadavériques des glandes surrénales.

Dans beaucoup d'autres cas, les surrénales se sont montrées absolument normales. Nous croyons utile de souligner, chemin faisant, que l'absence presque constante de lésions anatomiques de ces glandes rend presque impossible un rapprochement entre la myasthénie et le groupe des insuffisances surrénales dans lesquelles on aurait voulu la faire entrer.

En dehors des altérations surrénales on peut trouver les *lésions hépatiques*. C'est ainsi que Buzzard a trouvé des amas de cellules rondes, soit dans l'espace porte, soit au milieu du lobule hépatique dont quelques cellules étaient altérées. D'autres auteurs ont pu observer des lésions de dégénérescence du foie. Marinesco signale la disparition du glycogène hépatique.

Le pancréas, de son côté, peut présenter des lésions analogues.

Dans un de nos cas (Log...) nous avons prélevé à l'autopsie des fragments de capsule surrénale et des fragments de corps thyroïde, de foie et de rein, et n'avons trouvé aucune altération de ces glandes. D'autre part, il ne nous a pas été possible d'individualiser dans le tissu cellulo-adipeux rétrosternal les reliquats de thymus.

En conclusion, il résulte de l'étude anatomique des lésions des glandes vasculaires sanguines que les anomalies du thymus et particulièrement les néoplasies thymiques se rencontrent avec une telle fréquence dans la myasthénie qu'il n'est pas possible de ne pas leur faire jouer un rôle dans la pathogénie de la myasthénie. Par contre, il existe d'une manière non moins incontestable un grand nombre de cas de myasthénie dans lesquels on ne trouve aucune lésion ni du thymus, ni du corps thyroïde, ni d'aucune autre glande endocrine, ce qui amène logiquement à conclure que *les lésions des glandes vasculaires sanguines ne sont pas absolument nécessaires à la production de la myasthénie*.

En définitive, de toutes les altérations anatomiques qui ont été signalées dans la myasthénie, ce sont celles des fibres musculaires qui sont les plus fréquentes; bien qu'elles ne soient pas absolument constantes, ces lésions se ramènent surtout à l'existence de foyers lymphorragiques prédominant dans les espaces périvasculaires; accessoirement des lésions de dégénérescence graisseuse du muscle; plus rarement, des modifications de l'aspect du système capillaire intramusculaire et de la fibre musculaire elle-même.

Si l'anatomie révèle la fréquence des altérations musculaires, elle n'est pas capable de dire si ces altérations sont primitives ou secondaires.

Troisième partie

L'ÉLECTROPHYSIOLOGIE

DE LA MYASTHÉNIE

TROISIÈME PARTIE

L'Electrophysiologie de la Myasthénie

I. — LA RÉACTION MYASTHÉNIQUE

1° Définition

En 1895, Jolly décrivit, sous le nom de « réaction myasthénique », une modification des réactions électriques qu'il crut caractéristique et spécifique de la maladie d'Erb-Goldflam.

Essentiellement, cette réaction consiste dans l'augmentation croissante du seuil, avec diminution progressive de la hauteur de la contraction, au fur et à mesure qu'on répète les excitations.

2° Technique

Jolly recherchait la réaction myasthénique avec le courant faradique téтанisant. Cependant on peut employer soit les excitations galvaniques, soit les excitations faradiques, soit n'importe quelle forme de courant, pourvu que l'excitation soit répétée à intervalles assez courts.

Pratiquement, la méthode de choix est le courant faradique téтанisant. Il arrive en effet que, dans les cas où la réaction myasthénique est légère, les excitations espacées sont incapables de la faire apparaître.

Avec le courant faradique téтанisant, au contraire, il est bien exceptionnel de ne pas la trouver si l'on poursuit l'expérience un temps suffisant et si on emploie une intensité convenable.

Voici la *technique* conseillée par M. Bourguignon :

On détermine d'abord, approximativement, le seuil avec un courant faradique tétanisant; puis on rapproche les bobines d'environ un centimètre de plus que le seuil, de façon à avoir un courant d'intensité un peu supérieure.

Tantôt on laisse passer le courant tétanisant sans interruption, tantôt, au moyen d'une clef placée dans le circuit secondaire, on interrompt périodiquement et rétablit immédiatement le courant, environ toutes les minutes ou les demi-minutes, ou même toutes les secondes comme le faisait Jolly. Dans ces conditions, voici ce qu'on observe :

1° *Chez un sujet normal*, sur les nerfs ou sur les muscles, on peut prolonger cette expérience pendant plus d'une heure sans observer le moindre changement dans la contraction musculaire, aussi bien en laissant passer le courant qu'en faisant des interruptions périodiques : la hauteur de la contraction reste invariable pendant tout le temps que passe le courant tétanisant, et se reproduit identique à elle-même à toutes les fermetures du circuit secondaire. Bien entendu, les déplacements de l'électrode peuvent être une cause d'erreur qu'il faut soigneusement éviter. La hauteur de la contraction varie suivant que l'électrode est plus ou moins bien placée sur le point moteur.

2° *Chez un sujet atteint de myasthénie on observe les modifications suivantes :*

a) si on laisse passer le courant tétanisant plusieurs minutes de suite sans ouvrir le circuit secondaire, on voit le muscle s'affaïsser peu à peu et arriver même, dans certains cas, au relâchement complet;

b) en interrompant le courant tétanisant périodiquement, la hauteur du tétanos va en diminuant à chaque répétition et au bout d'un temps, variable avec le muscle étudié, on n'obtient plus de tétanos mais une simple secousse au moment de la fermeture du circuit secondaire, comme on l'obtiendrait avec une fermeture de courant continu; lorsque le tétanos ne se produit plus, la hauteur de cette simple secousse va en diminuant et on arrive à un moment où le muscle ne se contracte plus du tout.

Si alors on le laisse reposer un temps suffisant qui est de l'ordre de la seconde, on obtient de nouveau le tétanos et, en répétant les excitations, la même série de phénomènes se reproduit. *Lorsque la hauteur de la contraction va en diminuant, on peut retrouver la hauteur initiale en augmentant l'intensité.*

Ces deux phénomènes sont au fond un seul et même phénomène : l'augmentation du seuil est la même chose que la diminution de hauteur de la contraction pour un courant dont on ne fait pas varier l'intensité.

Ce qui mesure l'intensité de la réaction myasthénique d'un muscle, c'est la grandeur du temps au bout duquel le tétanos commence à s'affaïsser et celle du temps de repos nécessaire pour retrouver la contraction initiale.

Le passage du courant détermine la réaction myasthénique au bout d'un temps qui varie de moins d'une minute à 2 ou 3 minutes.

On peut dire qu'un muscle qui n'a pas manifesté de changement dans sa réponse à l'excitation au cours d'une expérience de 5 minutes de durée, ne présente pas de réaction myasthénique.

Lorsque la réaction myasthénique est bien développée, il n'est pas besoin d'employer le courant tétanisant pour la révéler. En répétant une même excitation de quelques secondes en quelques secondes, on voit à chaque nouvelle excitation la hauteur de la contraction diminuer. Il faut augmenter progressivement l'intensité pour obtenir une contraction de même hauteur que la contraction initiale. Il arrive un moment où l'on n'obtient plus de réponse.

Dans ces cas, on réalise la même expérience par des excitations de fermeture galvanique, par décharges de condensateur ou par des excitations faradiques espacées. Mais il faut savoir que, *souvent, la réaction myasthénique n'apparaît pas dans ces conditions*. Souvent, en effet, le muscle se répare en un temps inférieur à l'intervalle le plus court que l'on puisse mettre entre deux excitations produites par la manœuvre d'une clef. Aussi la constatation d'une réaction myasthénique dans ces conditions a encore plus de valeur qu'avec la technique du courant faradique tétanisant et démontre que la réaction est très intense; l'absence de réaction myasthénique dans ces conditions n'a aucune valeur et ne prouve pas que l'état soit normal.

Pratiquement, *il ne faut donc employer que la première méthode avec le courant tétanisant*.

Ce que nous venons de dire explique que les différents auteurs qui se sont occupés de la réaction myasthénique ne sont pas d'accord sur *la possibilité de la trouver ou non avec le courant galvanique*. Les uns, avec Jolly, disent que le courant faradique tétanisant seul permet de la découvrir, alors que les autres, avec Laquer et Rautenberg, disent obtenir l'épuisement avec la galvanisation : tout dépend de la rapidité

plus ou moins grande avec laquelle le muscle se répare dans l'intervalle de deux excitations, c'est-à-dire que tout dépend du degré de l'état myasthénique du muscle examiné.

Borgherini, avec le courant galvanique, a fait remarquer que le simple *renversement du courant* remplace le repos nécessaire lorsque les excitations sont toutes faites dans le même sens. Il en conclut que l'épuisement par l'excitation cathodique n'a rien à voir avec l'épuisement par l'excitation anodique.

Cette explication ne peut être retenue depuis que les expériences de H. Cardot et H. Laugier sur les animaux, et de G. Bourguignon sur l'homme, ont démontré qu'il n'y a pas d'excitation positive. Conformément d'ailleurs aux interprétations des fondateurs de la méthode monopolaire, Brenner et Baierlacher, ces auteurs démontrent que les excitations positives ne sont qu'une apparence et que, lorsque l'électrode instrumentale est positive, l'électrode réellement active est une électrode physiologique négative. Dans ces conditions, le signe de l'excitation n'est pas le même dans les deux sens du courant. Il s'ensuit qu'en renversant, on n'excite plus les mêmes fibres que dans l'excitation précédente du sens inverse. On donne aux deux groupes de fibres excitées à tour de rôle le double de temps pour se reposer. Comme le repos nécessaire est de l'ordre de la seconde, on n'arrive pas à avoir la réaction myasthénique avec les excitations galvaniques alternatives; d'autre part, lorsqu'on fait succéder un renversement de courant à une série d'excitations dans le même sens qui ont produit l'épuisement, on excite dans l'autre sens des fibres qui ne l'ont pas été et par conséquent ne sont pas épuisées.

En résumé, *la réaction myasthénique est simplement une réaction de fatigue; la seule condition nécessaire pour la dépister est de faire des excitations suffisamment rapprochées pour ne pas donner aux muscles le temps de se reposer entre deux excitations*

3° Significations de la réaction myasthénique

a) *A l'état normal*, lorsqu'on fait sur un nerf ou un muscle normal des excitations répétées, on constate que l'excitabilité ne varie pas et que la hauteur de la contraction ne diminue pas, *pourvu qu'on ne fasse pas produire au muscle un travail mécanique*. Dans ses expériences sur le muscle normal, G. Bourguignon a montré que l'on peut non seu-

lement exciter un muscle d'une manière espacée pendant une heure, mais qu'on peut le téтанiser sans arrêt pendant ce temps sans produire aucune modification, ni de la contraction, ni de la vitesse d'excitabilité mesurée par la chronaxie. La seule condition nécessaire est que l'excitation soit suffisante pour faire contracter le muscle, mais insuffisante pour qu'il déplace ses points d'insertion; en d'autres termes, il faut que l'excitation ne détermine que la tension du muscle sans production de travail mécanique extérieur au muscle.

Au contraire, si on dispose l'expérience de manière à ce que le muscle produise un travail mécanique, on observe d'une part les courbes classiques de fatigue et, d'autre part, une diminution progressive de la hauteur et un ralentissement de la contraction, en même temps qu'une variation d'excitabilité que traduit l'augmentation de la chronaxie.

Dans le premier cas, *il n'y a pas de fatigue*.

Dans le deuxième cas, *il y a eu production de fatigue*.

b) *A l'état pathologique*, de nombreux auteurs ont observé une production de fatigue plus facile qu'à l'état normal. Brenner, le premier à notre connaissance, a décrit sous le nom de « réaction d'épuisement » les manifestations électro-physiologiques qui accompagnent cette plus grande fatigabilité. Erb, dans son traité d'électrothérapie, décrit cette réaction en disant qu'un courant qui vient d'être efficace cesse de l'être si l'on répète l'excitation à des intervalles suffisamment rapprochés, de sorte que le seuil de l'excitation va sans cesse en croissant au fur et à mesure qu'on répète l'excitation.

Ce phénomène s'observe en employant aussi bien les excitations galvaniques que les excitations faradiques téтанisantes ou non. Les auteurs cités par Erb (Brenner, Benedikt) et Erb lui-même, ont trouvé rarement cette réaction; ils ont pu l'observer cependant dans les affections les plus diverses, soit qu'elle accompagne la dégénérescence wallerienne, comme dans les poliomyélites, soit qu'elle survienne sans dégénérescence wallerienne comme dans les hémiplegies, la maladie de Parkinson, etc...

En 1895, Jolly redécouvrit cette réaction dans trois cas de myasthénie d'Erb-Goldflam, *mais il la crut spécifique*, d'où le nom de « réaction myasthénique » qu'il lui donna.

L'étude que nous venons de faire montre que cette conception ne peut se soutenir.

Ce qui caractérise la myasthénie, c'est que la réaction d'épuisement s'y rencontre d'une manière extrêmement fréquente et qu'elle ne s'y

accompagne pas des modifications électriques qu'on rencontre toujours dans la dégénérescence wallérienne.

La réaction myasthénique peut donc, comme nous venons de le montrer en nous appuyant sur de nombreux auteurs, se voir dans toutes sortes d'affections qui n'ont rien à voir avec la « Myasthénie ».

Se rencontre-t-elle toujours dans cette affection? Les avis ici sont partagés et beaucoup d'auteurs, avec Spiller, admettent que la réaction myasthénique peut faire défaut dans des cas avérés de myasthénie. Ils ajoutent qu'elle peut être moins importante dans des muscles cliniquement plus malades et présenter au contraire son maximum dans des muscles qui semblent sains ou peu touchés.

Il semble bien que la réaction myasthénique puisse s'observer dans la très grande majorité des cas, mais on ne peut la *trouver régulièrement qu'à condition de procéder avec une technique rigoureuse*. Les causes d'erreur sont très nombreuses et il suffit soit de ne pas employer le courant tétanisant, soit de ne pas prolonger l'expérience suffisamment longtemps, soit de ne pas maintenir l'électrode rigoureusement à la même place pour que la réaction d'épuisement échappe, lorsqu'elle n'est pas très accentuée.

Les déplacements de l'électrode sont notamment la cause d'erreur la plus grave. Si, en effet, l'électrode se déplace tant soit peu, l'excitation n'agit plus sur les mêmes fibres et les fibres en train de se fatiguer se reposent. Comme le temps de repos suffisant pour faire disparaître l'épuisement n'est souvent qu'une seconde et même une fraction de seconde, il est facile de comprendre qu'une réaction myasthénique légère puisse passer inaperçue.

Quant au fait qu'on *n'observe pas toujours la réaction d'épuisement la plus grande dans les muscles les plus fatigables cliniquement*, G. Bourguignon en donne une explication très simple. Dans la myasthénie, comme dans la plupart des affections neuro-musculaires, les modifications ne portent en général que sur une *partie* des fibres composant un muscle, les autres conservant leurs qualités normales : les lésions totales sont l'exception, les lésions partielles sont la règle.

Si donc un muscle renferme une grosse majorité de fibres très malades, ces fibres cessent de se contracter presque dès le début de l'expérience; il ne reste que les fibres normales qui continuent à fonctionner normalement. Si on ne fait pas très attention, on n'aperçoit pas la diminution rapide de la hauteur du tétanos, et on dit qu'il n'y a pas de réaction myasthénique; si on aperçoit cette diminution rapide, mais

qui ne se renouvelle pas, on dit qu'il y a une réaction myasthénique légère, alors qu'elle est au contraire à son maximum.

Voilà comment un muscle extrêmement fatigable cliniquement passe pour n'avoir pas de réaction myasthénique ou n'en avoir qu'une très légère.

Si au contraire un muscle renferme des fibres, malades certes, mais relativement peu malades, leur fatigabilité est plus longue à apparaître; donc elle est plus visible et on dit qu'on trouve une réaction myasthénique très marquée dans un muscle cliniquement moins malade que le précédent.

II. — LA CHRONAXIE DANS LA MYASTHÉNIE

1° La vitesse d'excitabilité et la chronaxie en général

La réaction dite « myasthénique » ou mieux « réaction d'épuisement », telle que nous venons de l'exposer, n'est en somme qu'une réaction qualitative, c'est-à-dire qu'elle ne comporte pas de mesures précises et ne peut traduire que des phénomènes déjà grossiers.

Il n'en est pas de même si nous substituons à cette étude qualitative celle d'un phénomène mesurable telle que la vitesse d'excitabilité.

Depuis les travaux d'Hoorweg, puis de Weiss, on sait que le « temps » joue un rôle primordial dans les phénomènes de l'excitation des nerfs et des muscles.

Partant de la loi d'excitation donnée par cet auteur, Lapicque a montré que non seulement le facteur temps joue un rôle important dans l'excitation, mais que *c'est dans ce facteur temps qu'il faut chercher la caractéristique d'excitabilité*. Les organes rapides sont caractérisés par un temps court et vice-versa pour les organes lents, d'où la notion de vitesse d'excitabilité.

Si on cherche l'intensité nécessaire pour obtenir le seuil de la contraction en faisant des passages de courant de différentes durées, on voit que pour les durées supérieures à une certaine limite, l'intensité ne varie pas et que le facteur « temps » ne joue plus : ce sont les seules durées qu'avait explorées Dubois-Raymond. C'est la cause de l'erreur qu'il a commise en disant que le temps n'a aucun rôle dans l'excitation. Cette intensité invariable pour les courants de longue durée, est aussi l'intensité minima capable d'exciter l'organe considéré.

C'est à cette intensité minima, qui n'est autre que le « seuil » de Dubois-Raymond et le « seuil galvanique » de l'électrodiagnostic classique, que Lapicque a donné le nom de « Rhéobase ».

Au contraire, pour les durées inférieures à la limite dont nous venons de parler, l'intensité nécessaire pour obtenir le seuil de la contraction augmente quand on raccourcit la durée du passage du courant.

Cette durée limite a une valeur absolue, pour un organe donné, elle est variable avec les organes considérés et elle en est une caractéristique : c'est elle que Lapicque a appelé « *temps utile* ».

On pourrait donc exprimer la vitesse d'excitabilité au moyen de ce « temps utile » qui est le temps le plus court donnant le seuil avec la même intensité qu'une fermeture de courant continu indéfiniment prolongée.

L'inconvénient du temps utile c'est que, se trouvant au point de croisement d'une courbe et d'une droite il est extrêmement difficile de le mesurer avec précision, aussi Lapique a-t-il renoncé à exprimer la vitesse d'excitabilité par le temps utile.

Si on cherche le temps de passage du courant nécessaire pour obtenir le seuil avec une intensité non pas égale mais plus grande que celle du seuil galvanique ou « Rhéobase » et dans un rapport fixe avec elle, on trouvera pour un organe déterminé un temps constant qui sera tout aussi caractéristique de sa vitesse d'excitabilité que le « temps utile ». Dans une série de raisons, les unes théoriques, les autres pratiques, dans lesquelles nous ne pouvons entrer ici, Lapique a choisi pour caractériser la vitesse d'excitabilité *le temps de passage du courant donnant le seuil avec une intensité double de celle de la « Rhéobase »*.

C'est ce temps qu'il a appelé « *Chronaxie* ». Il est facile de voir que la chronaxie, tout comme le « temps utile » d'ailleurs, varie en sens inverse de la vitesse d'excitabilité : plus l'organe est rapide, plus sa vitesse d'excitabilité est grande et plus sa chronaxie est petite.

G. Bourguignon, en résolvant les difficultés créées chez l'homme par le passage des courants à travers la peau, a donné une technique qui permet de mesurer la chronaxie chez l'homme aussi bien que sur les organes dénudés en physiologie animale. Grâce à cette méthode cet auteur établit des lois de physiologie normale et pathologique de première importance.

Récemment, dans un travail en collaboration avec H. Laugier, il a montré que *la fatigue produit une augmentation de la chronaxie chez l'homme normal et que cette augmentation dépasse deux ou trois fois la valeur normale*. En se reposant le muscle normal reprend sa chronaxie normale. Ces faits montrent qu'il y a lieu, au point de vue de l'excitabilité, de distinguer les muscles au repos et les muscles fatigués.

Il en résulte que la constatation d'une chronaxie normale sur un muscle reposé ne suffit pas à démontrer que ce muscle est normal. *Normal statiquement, il peut ne pas l'être dynamiquement*. C'est ce que révèle l'étude de la chronaxie des myasthéniques.

2° La chronaxie dans la myasthénie

Cette étude a été entreprise par G. Bourguignon, en 1925, puis continuée les années suivantes par cet auteur avec la collaboration de Mlle Néoussikine; ces recherches qui portent sur plusieurs myasthéniques et pour chacun d'eux sur un assez grand nombre de muscles, doivent faire l'objet d'un travail qui sera prochainement publié.

Lorsque nous avons entrepris nos propres recherches sur la myasthénie et que nous avons demandé à M. Bourguignon d'étudier la chronaxie de nos malades dans son service, les recherches de cet auteur étaient déjà poussées très loin. Il voulut bien refaire avec nous quelques expériences sur d'autres myasthéniques. Les résultats que nous avons obtenus confirment en tous points ceux qu'il avait eus antérieurement.

Nos expériences ont porté sur deux myasthéniques, Oud. et Arn... M. G. Bourguignon a bien voulu nous communiquer les résultats des expériences qu'il avait faites antérieurement avec Mlle Néoussikine sur une troisième malade, dont l'étude clinique et anatomique est faite en détails dans notre travail (Chen.). Les résultats de nos expériences sont en tous points analogues à ceux que ces auteurs ont obtenus sur cette malade. Nous exposons donc les conclusions de M. Bourguignon, en les appuyant sur l'étude de nos deux malades et en les comparant avec ceux qu'on observe chez l'homme normal.

a) *Homme normal.* — Avant d'entrer dans l'exposé des expériences sur ces myasthéniques, il est nécessaire de rappeler les résultats des recherches de G. Bourguignon sur l'homme normal.

Nous avons dit plus haut que cet auteur et H. Laugier ont montré que chez l'homme normal la fatigue fait augmenter la chronaxie dans un rapport de 2/1 ou 3/1 au maximum : ces résultats confirment d'ailleurs des expériences plus anciennes de Lopicque sur la grenouille.

Pour déterminer la fatigue G. Bourguignon et H. Laugier font soutenir un poids par le sujet en expérience : ils ont opéré sur les extenseurs des doigts. Un poids de 50 gr. à 100 gr. est suspendu par un fil à l'extrémité du doigt. Le sujet tient le doigt étendu et relevé à une hauteur fixe grâce à un repère qu'il regarde. La chronaxie mesurée toutes les 2 minutes environ pendant l'expérience. Lorsque la fatigue est telle que le sujet ne peut plus soutenir le poids, on le supprime et on continue à mesurer la chronaxie. La chronaxie revient

peu à peu à sa valeur normale. Comparant ce qui se passe sur le muscle au point moteur et sur le nerf, ces auteurs ont montré que *la chronaxie du point moteur seul varie : celle du nerf reste indéfiniment normale*. Par contre, la rhéobase du nerf augmente jusqu'à une certaine valeur qu'elle atteint assez rapidement et garde jusqu'à la suppression du poids. Elle revient ensuite à sa valeur primitive.

De ces recherches les auteurs concluent donc que la fatigue produit les résultats suivants :

1° La chronaxie du poids moteur augmente jusqu'à deux ou trois fois la valeur normale. Au contraire celle du nerf ne varie pas.

2° La fatigue produit, outre l'augmentation de la chronaxie du point moteur musculaire, un *hétérochronisme* entre le point moteur et le nerf (à l'état normal le nerf et le muscle sont isochrones).

3° L'augmentation de la méthode s'explique vraisemblablement par cet hétérochronisme.

Dès que le poids est enlevé, la sensation de fatigue disparaît vite et très rapidement chronaxie du muscle et rhéobase du nerf et du muscle reprennent leur valeur initiale.

On pourrait se demander si le seul fait de répéter les excitations presque sans interruption ne suffirait pas pour produire les modifications observées.

Des expériences préalables à toutes ces recherches expérimentales chez l'homme ont montré à G. Bourguignon qu'on peut mesurer la chronaxie d'un muscle chez l'homme normal, sans interruption, pendant 1 heure et sans qu'on puisse observer la moindre variation ni sur le muscle ni sur le nerf, du moment que le muscle ne produit pas de travail mécanique extérieur. Ces expériences montrent en même temps que l'immobilisation pendant une heure n'influe en rien la chronaxie des points moteurs des muscles, ni des nerfs.

Les variations observées, lorsqu'on ajoute à l'immobilité l'effort nécessaire pour soutenir un poids, ne peuvent donc pas être attribuées à une cause autre que la fatigue.

A la suite de ces expériences G. Bourguignon a eu l'occasion d'observer un malade asthénique chez lequel la simple répétition des excitations produisait une variation de la chronaxie du muscle. Il pensa rapprocher ce phénomène des variations dues à la fatigue et aussi de la réaction myasthénique. Dans l'espoir d'augmenter l'importance de la variation, il eut l'idée de faire précéder les mesures de chronaxie en série, par le passage d'un courant tétanisant. Il cons-

tata que la chronaxie, du point moteur du muscle, était augmentée après l'excitation téтанisante. Chez certains malades chez qui la simple répétition des excitations nécessaires pour mesurer la chronaxie en série ne produisait aucune modification, le passage d'un courant téтанisant déterminait une augmentation de la chronaxie, pouvant aller jusqu'à trois fois la valeur normale, c'est-à-dire une variation égale à celle que produit la fatigue chez un sujet sain. Quelquefois l'augmentation de la chronaxie était précédée ou suivie d'une diminution.

L'auteur s'est alors demandé si le passage d'un courant téтанisant dans un muscle normal pouvait produire des modifications semblables à celles que produit le soulèvement du poids. Il constata qu'on peut téтанiser un muscle normal pendant plus de $3/4$ d'heure sans produire aucune modification de la chronaxie, à condition que la contraction soit insuffisante pour déplacer les points d'insertion. Si la téтанisation est faite avec un courant faradique d'intensité suffisante pour déplacer le segment de membre sur lequel agit le muscle en expérience, la chronaxie augmente comme lorsqu'on soulève un poids volontairement.

La conclusion de ces expériences préalables est donc que le muscle sain ne présente de phénomène de fatigue que s'il effectue un travail mécanique extérieur. S'il y a simplement contraction des fibres musculaires sans soulèvement de poids ou sans déplacement du segment de membre, c'est-à-dire si le seul travail mécanique produit est le déplacement des fibres musculaires elles-mêmes, travail uniquement intérieur au muscle, la fatigue ne se produit pas et la chronaxie ne varie pas.

Les phénomènes observés par G. Bourguignon chez les asthéniques qu'il eut à examiner sont du même ordre que ceux qu'on observe dans le muscle normal fatigué, mais la fatigue apparaît même lorsque le muscle ne produit pas de travail mécanique extérieur, mais produit seulement un travail mécanique intérieur.

b) *Le Myasthénique.*

1) TECHNIQUE. — Ce sont ces premières recherches qui suggèrent à G. Bourguignon l'idée de substituer à la recherche de la réaction myasthénique classique l'étude des variations de la chronaxie chez les myasthéniques et de comparer en quelque sorte la chronaxie statique et ses variations dynamiques.

Pour étudier les variations de la chronaxie des myasthéniques, il est évident qu'il faut employer un procédé qui ne détermine pas de

variations chez l'homme normal, c'est-à-dire qu'il faut éviter la production de tout travail mécanique extérieur pendant les expériences.

Les deux techniques suivantes peuvent être employées :

1° On recherche l'influence sur la chronaxie des excitations répétées en faisant des mesures en série pendant 30 à 60 minutes. On peut appeler cette technique « répétition d'excitations espacées ».

2° Après avoir fait une ou deux mesures de chronaxie sur le muscle bien reposé, *on fait passer un courant faradique tétanisant, d'intensité à peine supérieur au seuil*, de façon à ne pas produire de déplacement des points d'insertion. Une bonne méthode consiste, rechercher le seuil faradique avec un courant tétanisant et à prendre une distance des bobines supérieure de 1 centimètre à celle que donne le seuil. On laisse passer le courant pendant un temps compris entre 2 et 5 minutes; 2 à 3 minutes suffisent le plus souvent pour produire une variation de la chronaxie.

Dans nos expériences nous avons employé successivement ces deux méthodes.

2° EXPÉRIENCES.

1) *Oud... Myasthénie grave* (Voir observation N° 1).

Toutes les expériences faites chez ce malade ont porté sur le *point moteur du bicep droit*.

1^{re} *Expérience* ; 1^{er} février 1928.

Faradique tétanisant pendant 3 minutes, puis mesures de chronaxie en série.

La chronaxie, mesurée au repos avant l'expérience est normale (0.08).

Après cette constatation, on mesure le seuil faradique tétanisant avec le grand chariot de Tripier : on le trouve à 16 cm. 5 d'écart des bobines. On rapproche alors la bobine induite de façon à avoir 15 cm. d'écart. Avec cette intensité, on fait des excitations tétanisantes pendant 3 minutes, en interrompant de temps en temps et rétablissant immédiatement le courant. Au début on obtient un tétanos parfait; au bout de 30 secondes, le tétanos diminue de hauteur, puis cesse d'être parfait et devient oscillatoire.

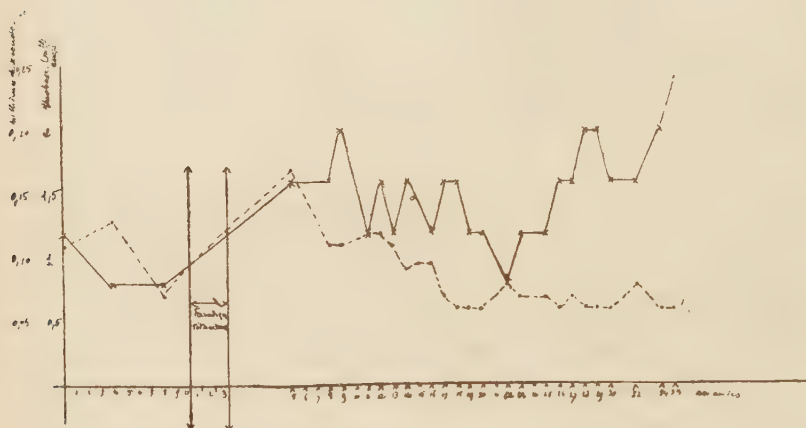
On prolonge l'expérience pendant une durée totale de 3 minutes, mais à partir de la 30^e seconde, on fait des interruptions de courant suivies immédiatement de reprise. Chaque fois qu'on ouvre et qu'on

referme le circuit secondaire, il se produit une secousse analogue à une secousse d'ouverture ou de fermeture de courant continu, mais on n'obtient plus du tout de tétanos ; rapidement la hauteur de ces secousses diminue.

On a donc une réaction myasthénique typique.

Aussitôt après le dernier passage du courant tétanisant, on commence les mesures de chronaxie en série sans arrêt.

La courbe n° 1 montre l'évolution de la chronaxie après les excitations avec le courant faradique tétanisant.



Courbe I. — Prises de chronaxies après passage de courant faradique tétanisant.

En trait plein la courbe de chronaxie, en trait pointillé la courbe de rhéobase; il en est de même aux courbes suivantes, toutes ces courbes sont reproduites à la même échelle.

On voit que la chronaxie augmente assez vite et atteint 3 fois la normale environ.

Puis, par une série d'oscillations, la chronaxie diminue et revient à sa valeur normale, pour ensuite remonter.

La rhéobase suit une marche sensiblement inverse de celle de la chronaxie, comme c'est la règle.

Dans cette expérience qui a duré 35 minutes à partir de l'arrêt du courant faradique tétanisant, il est évident que la première augmentation de la chronaxie est la conséquence directe de la fatigue produite par les excitations faradiques tétanisantes; quant à la 2^e augmentation de la chronaxie, il est difficile d'en interpréter la cause. Il est possible que l'origine de cette fatigue réside exclusivement dans la répétition

des mesures rapprochées et ne soit pas due au courant faradique tétanisant lui-même.

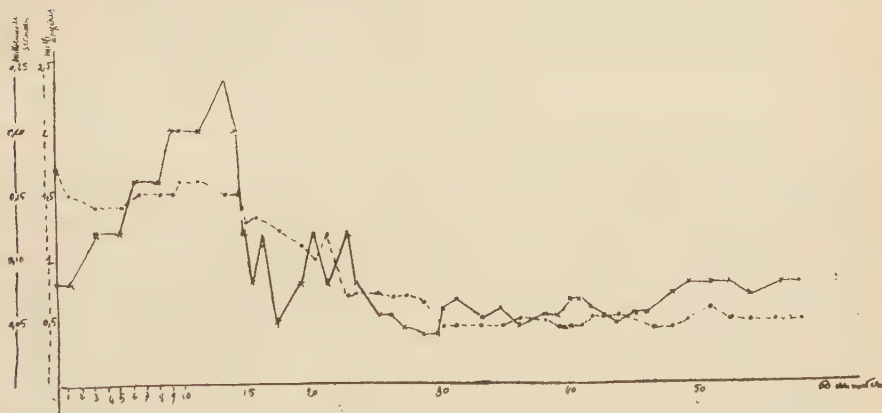
Nous avons alors pratiqué les deux expériences suivantes :

2° *Expérience ; 9 février 1928.*

Pour étudier l'effet des excitations servant à mesurer la chronaxie en série, on mesure la chronaxie toutes les 1 à 2 minutes, sans faire d'excitations faradiques préalables.

La courbe n° 2 montre les résultats de cette expérience. Au début la chronaxie monte et atteint environ 3 fois la valeur initiale en 13 minutes; puis la chronaxie diminue et revient avec des oscillations à la valeur normale, descend ensuite au-dessous de la normale et revient finalement à la normale vers la 50^e minute et s'y est tenue ensuite pendant toute la fin de l'expérience.

L'expérience a duré 58 minutes.



Courbe II. — Prises de chronaxies, aussi rapprochées que possible, sans courant faradique tétanisant préalable.

Quant à la rhéobase, elle suit toujours une marche approximativement inverse de celle de la chronaxie, comme c'est une règle générale.

Si nous comparons ces deux expériences, nous voyons que, dans les deux cas, la chronaxie augmente d'abord et atteint le même chiffre, mais lorsqu'on a fait passer le courant tétanisant, dès la première mesure faite après l'arrêt du courant tétanisant, la chronaxie est augmentée tandis que, sans tétanisation préalable, l'augmentation de la chronaxie est progressive et il faut 13 minutes pour atteindre le maximum. On peut donc dire que les premières excitations répétées pour

les mesures de chronaxie, quand on ne fait pas de tétanisation préalable, sont l'agent de la fatigue et remplacent les excitations faradiques préalables; mais ces dernières produisent la fatigue plus rapidement, car la valeur maxima de la chronaxie est atteinte au bout de 9 minutes.

Ensuite, dans les deux cas, la chronaxie redescend, mais plus vite, sans courant tétanisant préalable qu'avec tétanisation préalable.

Ensuite, les phénomènes ont été différents dans les deux expériences.

Avec le courant tétanisant préalable, la chronaxie augmente de nouveau.

Sans courant tétanisant préalable, elle continue à diminuer et devient inférieure à la normale, pour revenir finalement à la normale.

Voici l'interprétation qu'on peut donner de ces phénomènes :

Au début, dans l'une et l'autre expérience, les fibres myasthéniques se fatiguent et leur chronaxie augmente, la fatigue étant plus rapide avec le courant tétanisant que sans courant tétanisant préalable.

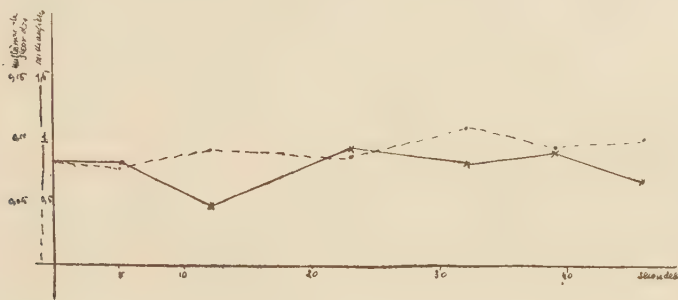
Puis les fibres myasthéniques fatiguées deviennent inexcitables et on trouve la chronaxie normale; mais alors ce sont d'autres fibres qui répondent à celles-ci qui se fatiguent à leur tour. Comme le courant tétanisant a eu une intensité supérieure au seuil, on a fatigué préalablement un assez grand nombre de fibres.

Les fibres préalablement fatiguées par le courant faradique mais non soumises aux excitations des premières mesures se fatiguent vite et leur chronaxie augmente rapidement sans tétanisation préalable, au contraire, on ne fatigue que juste ce qu'il faut exciter de fibres pour mesurer les seuils et on les fatigue moins. Aussi continuent-elles à être excitables plus longtemps, d'où la phase de diminution de la chronaxie qui précède le retour à la normale. Quand le retour à la normale se produit, c'est qu'on n'excite plus du tout des fibres qu'on vient de fatiguer, mais d'autres fibres en état de repos jusque-là. Il est permis de penser qu'en prolongeant l'expérience, on verrait le cycle se reproduire jusqu'à ce que toutes les fibres myasthéniques ayant été fatiguées les unes après les autres, on ne puisse plus exciter que les parties saines du muscle et trouver alors des chronaxies normales.

3° *Expérience* ; 15 février 1928.

Pour confirmer notre hypothèse que les excitations répétées fatiguent le muscle, nous avons fait des séries de mesures de chronaxie, en laissant un long repos entre chaque mesure. Nous avons laissé un repos de 5 minutes entre la dernière excitation d'une mesure de chronaxie et la première excitation de la mesure suivante.

Dans cette expérience, la chronaxie n'a pour ainsi dire pas varié. Un peu plus petite que la normale dès la première mesure (0.048 au lieu de 0.08 dans les 2 expériences précédentes), elle a oscillé entre 0.076, chiffre très voisin du minimum normal, et 1.048, sans jamais augmenter pendant toute la durée de l'expérience. La courbe n° 3 montre cette évolution de la chronaxie. Les oscillations légères de la rhéobase sont inverses de celles de la chronaxie.



Courbe III. — Prise de chronaxies à intervalles très espacés (cinq minutes de repos entre la fin d'une mesure et le début de la suivante).

Le repos prolongé entre les mesures supprime donc tout le phénomène. Il resterait à expliquer le léger écart avec la normale, qu'on n'avait pas constaté au début des expériences précédentes : il est probable que, vu l'instabilité de la chronaxie des myasthéniques, l'état de plus ou moins de fatigue générale modifie la chronaxie des muscles même au repos.

Cette expérience ne laisse place à aucun doute sur le fait que, pour déterminer la fatigue du muscle myasthénique, il faut rapprocher suffisamment les excitations.

II. Am... (Observation N° 2). *Myasthénique en voie d'amélioration.*

Chez ce malade, nous avons répété seulement les 2° et 3° expériences, c'est-à-dire que nous avons étudié l'effet des mesures de chronaxie en série sans téτανisation préalable.

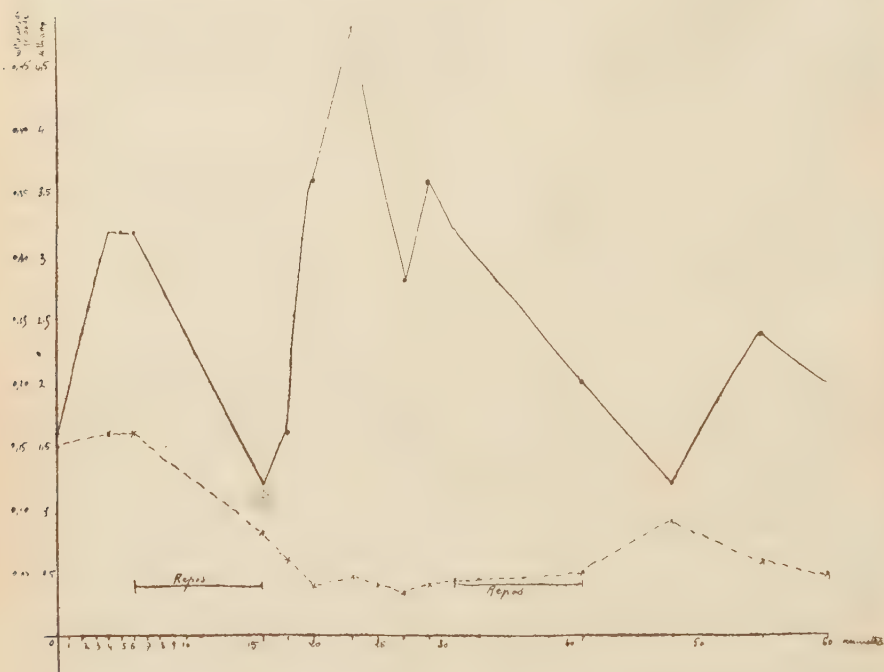
1^{re} Expérience ; 21 mars 1928.

1° Trois mesures de chronaxie de 2 en 2 minutes en moyenne. La chronaxie commence à augmenter (2 fois la normale) dès la deuxième excitation.

2° On fait alors un repos de 7 minutes, en veillant à ce que le muscle ne fasse aucun mouvement volontaire.

La 1^{re} mesure donne une chronaxie normale.

On fait ensuite se succéder les mesures toutes les 2 à 3 minutes. La chronaxie monte jusqu'à 3 fois la valeur initiale et on observe un léger ralentissement de la contraction.



Courbe IV. — Prises de plusieurs chronaxies très rapprochées; suivies de périodes de repos de 8 minutes indiquées par deux traits horizontaux sur le graphique.

Une fois le maximum atteint, la chronaxie se maintient à peu près au même chiffre pendant 5 mesures successives.

3° On fait alors un repos de 9 minutes.

La chronaxie redescend mais reste encore un peu supérieure à la normale (1 fois et demi la normale environ).

4° Après cette mesure unique, nouveau repos de 5 minutes. La chronaxie est normale.

5° Après cette mesure, la maladie fait un mouvement volontaire.

La mesure qui le suit immédiatement montre une nouvelle augmentation de la chronaxie.

6° On fait alors un repos en veillant à ce que le malade ne fasse aucun mouvement.

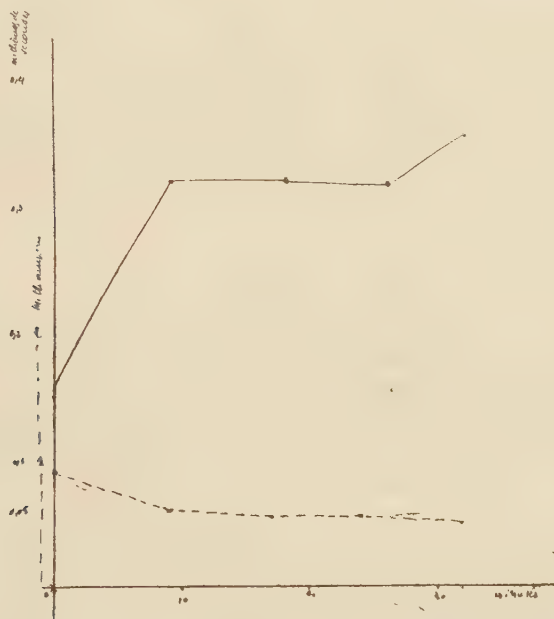
La chronaxie revient vers la normale.

L'expérience est alors suspendue. Elle est exposée graphiquement dans la courbe n° 4 : on y observe encore la marche inverse de la rhéobase et de la chronaxie.

2° Expérience ; 28 mars 1928.

Mesures de chronaxie séparées par des repos égaux de 5 minutes.

Ce jour-là le malade a une chronaxie initiale normale, mais de la valeur normale maxima (0,16).



Courbe V. — Prises de chronaxies très espacées (2° expérience).

Malgré le repos, la chronaxie double dès la 2° mesure (0,32) et reste à cette valeur pendant toute l'expérience.

On n'observe pas l'augmentation progressive qu'on trouve lorsque les excitations sont bien rapprochées.

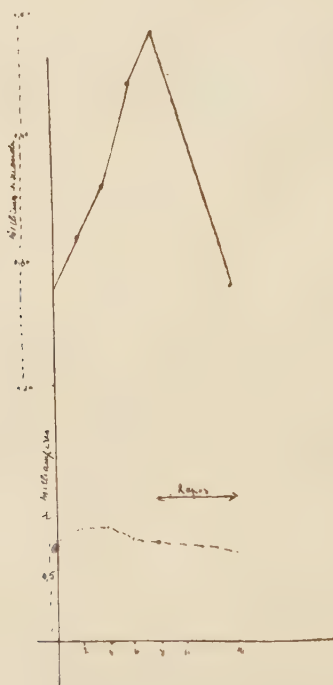
3° expérience; 23 mai 1928.

Ce jour-là la chronaxie initiale est double de la normale (0,28 au lieu de 0,08 à 0,16, valeur normale).

Nous avons recherché pourquoi la chronaxie initiale était ainsi aug-

mentée et nous avons appris que le malade s'était fatigué la veille en faisant une longue marche et était rentré à l'hôpital en état d'ivresse.

Nous avons fait ensuite des mesures répétées de 2 en 2 minutes. Nous avons vu la chronaxie augmenter et atteindre rapidement le double de sa valeur initiale.



Courbe VI. — Prises de chronaxies toute les 2 minutes, puis repos de 5 minutes (3^e expérience).

On laisse alors reposer le malade 5 minutes : la chronaxie revient à sa valeur initiale (0,28).

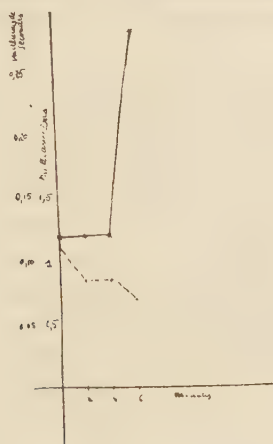
4^e expérience; 18 juin 1928.

Ce jour-là, le malade est très reposé : la chronaxie est normale (0,12).

On fait des mesures répétées de 2 minutes en 2 minutes; ce n'est qu'à la 4^e mesure que la chronaxie a doublé.

Dans l'ensemble, les expériences sur ces deux malades donnent les mêmes résultats que les expériences sur le premier malade. Cependant elles nous apprennent quelque chose de plus.

D'abord, chez ce malade moins gravement atteint, l'étendue de la variation de la chronaxie est généralement moindre et n'a généralement pas excédé le double de la valeur initiale.



que par la facilité et la rapidité plus ou moins grande avec laquelle la fatigue apparaît et disparaît.

Il en ressort aussi que la chronaxie des myasthéniques est essentiellement instable et en rapport avec l'état préalable au moment de l'expérience.

Enfin, l'étude de la chronaxie fait comprendre ce qu'est la réaction myasthénique qui n'est que l'aspect qualitatif du phénomène dont les courbes de chronaxie sont l'aspect quantitatif.

On comprend facilement pourquoi les myasthéniques légers donnent plus facilement des variations caractéristiques que les myasthéniques graves. Ces derniers remuent moins et sont toujours au repos, et leurs fibres myasthéniques le sont à un tel degré qu'on les rend excitables très vite, dès le début des expériences. Il faut donc, en examinant les grands myasthéniques, faire attention de ne pas trop rapprocher les excitations et de les faire toujours d'intensité aussi faible que possible. L'étude de la chronaxie confirme ce que nous avons dit à propos de la réaction myasthénique classique.

III. — ÉTUDE ÉLECTROMYOGRAPHIQUE DE DEUX CAS DE MYASTHÉNIE

L'étude électromyographique de la myasthénie n'a pas encore donné lieu à d'importants travaux. Après avoir rappelé les travaux antérieurs qui ont porté à la fois sur l'inscription des courants d'action dans la fatigue normale et la myasthénie, nous donnons rapidement les principaux résultats des recherches que nous avons poursuivies au Laboratoire de Physiologie du Service du Professeur Vaquez à la Pitié.

Ces recherches que nous avons poursuivies en collaboration avec notre collègue et ami, le docteur André Thévenard, ont été plus longuement développées dans une communication récente à la Société de Biologie.

1° Les résultats obtenus antérieurement

L'étude des courbes fournies par l'inscription des courants d'action musculaire a surtout été faite par Piper au cours de la fatigue psychologique. Cet auteur a noté au cours de la fatigue une diminution du nombre des oscillations diphasiques de la corde du galvanomètre : sur un muscle sain non fatigué le rythme des oscillations est de 50 par seconde en moyenne (rythme classique de Piper); dans la fatigue physiologique ce rythme tombe à 30 ou même 20 oscillations par seconde. Les choses se passent donc comme si toutes les impulsions transmises par le nerf n'atteignaient pas le muscle. De cette constatation, Piper conclut que la fatigue du muscle normal commence par un trouble de la transmission de l'impulsion du nerf vers le muscle.

Les recherches qui ont été faites dans la myasthénie se résument au mémoire publié par Herzog. Cet auteur, après avoir admis sans contrôle les résultats fournis par Piper quant à la fatigue physiologique, constate que chez le myasthénique fatigué on observe simplement une diminution d'amplitude des oscillations sans que leur nombre soit modifié; il en conclut que la fatigue dans la myasthénie diffère essentiellement de la fatigue observée chez l'individu sain et n'est pas de même nature. Pour lui la fatigue du myasthénique serait à point de départ musculaire, alors que la fatigue du sujet normal serait à point de départ nerveux.

2° Nos expériences

Nous avons pratiqué nos recherches chez des hommes atteints de myasthénie d'Erb typique. Nous avons ensuite étudié les phénomènes de fatigue chez un sujet normal.

Instrumentation. — Notre étude a été faite en nous servant du galvanomètre à corde de Einthoven et en le réglant de telle manière qu'un déplacement de 1 cm. de la corde du galvanomètre traduise le passage d'un courant d'une intensité d'un milliampère.

Le film inscripteur se déroulait à une vitesse telle qu'une grande division des tracés corresponde à 1/10 de seconde.

Nos inscriptions de courbes électromyographiques ont été pratiquées en nous servant d'électrodes intra-musculaires suivant la technique indiquée par Foix et Thévenard.

OBSERVATION 1 (*Malade Oud...*)

1) Nous avons pris chez ce malade un *électrocardiogramme* dans les trois dérivations classiques : nous n'avons pas observé d'anomalies du tracé.

2) *Nous avons inscrit les réflexes* et particulièrement le réflexe rotulien droit avant et après fatigue, les deux aiguilles étant piquées dans le quadriceps, l'une au niveau de l'équateur, l'autre à proximité du tendon rotulien, les courbes que nous avons obtenues montrent qu'il n'existe pas de variations considérables du réflexe : tous les accidents semblent normaux. On distingue nettement le crochet initial X et l'onde diphasique a et b, ainsi que l'ondulation E qui lui fait suite. Peut-être peut-on noter, après fatigue, une légère diminution de l'intensité des accidents secondaires.

3) *Nous avons inscrit ensuite les contractions musculaires volontaires* sur place du biceps droit, sans déplacement segmentaire du membre.

Parallèlement à la courbe électromyographique nous avons inscrit sur le même film les variations myographiques, à l'aide du tambour de Marrey. Nous avons observé les faits suivants :

Au début, la corde n'est pas absolument immobile. Dès que le sujet a accompli quelques mouvements volontaires, la courbe présente des oscillations et ne revient au calme qu'après un repos prolongé. La courbe myographique montre une ondulation longuement étalée avec

quelques petits accidents secondaires très peu accusés et, en plus, une sorte de petit frissonnement qui ne relève pas de la technique employée et en particulier du moteur qui déroule film; elle persiste en effet après l'arrêt de celui-ci.

Au fur et à mesure que se déroule l'ondulation du myogramme, on assiste à l'augmentation d'amplitude des oscillations de la corde, oscillations diphasiques qui, si l'on ne tient compte que de celles qui sont nettement individualisées, se suivent sensiblement au rythme de Piper. Cependant, l'existence de sommets légèrement bifides, de ressauts sur les branches des oscillations, celle de plateaux irréguliers montrent à peu près certainement qu'il y a fusion en de nombreux points d'accidents élémentaires.

Dans bien des segments il nous a semblé facile de numérer jusqu'à 10 ou 11 oscillations par seconde. Ces faits rendent bien compte de la valeur du rythme de Piper, que l'on ne peut conserver que comme élément de comparaison des diverses courbes.

Nous n'avons pas retrouvé à l'analyse minutieuse de cette courbe qui, grossièrement, se superpose à celle d'une contraction volontaire normale, la succession régulière à tous les $4/50^{\circ}$ de seconde, d'oscillations majeures.

Il existe bien sur le tracé des oscillations majeures se détachant nettement, mais elles sont loin de se succéder à un rythme régulier et, en particulier, quand la contraction est à son maximum, il est fréquent de les voir apparaître en salves par groupement de 3 ou 4.

Fatigue moyenne

La courbe myographique révèle des accidents secondaires un peu plus marqués;

La courbe électromyographique révèle les modifications suivantes :
l'amplitude des oscillations est notablement moindre (près de moitié);

il y a fusion plus fréquente des oscillations; on constate l'existence de plateaux finement dentelés;

sur les fragments facilement lisibles, on retrouve sans discussion le rythme au $1/50^{\circ}$, ce qui confirme donc la relativité de sa valeur intrinsèque.

Grande fatigue

Myogramme bref, traduisant un très faible soulèvement du muscle;

Même aspect de la courbe électromyographique avec réduction en hauteur des oscillations dont le rythme ne semble pas grossièrement différent des précédents.

OBSERVATION 2 (*Malade Am...*)

Nous avons pris :

1) *un électro-cardiogramme* qui nous a montré que dans les trois dérivations classiques, les contractions du muscle cardiaque avaient un aspect normal;

2) *inscription de réflexes avant fatigue* : la courbe est tout à fait normale, reproduisant les accidents essentiels classiques (crochet initial X, onde diphasique a, b, et ondulation T, celle-ci de durée et d'amplitude peut-être un peu moindres que normalement); *après fatigue* : la lecture est rendue plus difficile par une allure un peu plus irrégulière de la courbe, la courbe revenant plus difficilement au repos; on y retrouve pourtant les accidents essentiels.

3) *L'étude des contractions volontaires* a porté dans ce cas sur le muscle quadriceps, le malade exécutant des mouvements d'extension et de flexion sur la jambe et sur la cuisse (une cinquantaine de mouvements environ), jusqu'à obtenir la fatigue du muscle. Ces mouvements ont été inscrits :

- a) au début, avant toute fatigue;
- b) au cours du mouvement;
- c) quand le muscle était très fatigué.

1° *Avant la fatigue*, la courbe est remarquable par son aspect chaotique, irrégulier, avec de brusques ascensions et de brusques descentes qui coupent la direction habituelle des contractions, cette direction ne s'établissant qu'au bout de quelques secondes. A ce moment on constate le rythme de Piper à 5 oscillations facilement lisibles par 1/10 de seconde.

2° *Au fur et à mesure que les contractions se succèdent*, on voit les grandes oscillations irrégulières du début prendre un caractère de régularité évident, donnant à la courbe un aspect sinusoïde qui semble répondre aux courants de déplacement.

Pour aider à la compréhension de la courbe, en l'absence d'inscription myographique simultanée, précisons que chacune des ondulations décrites par la corde répond à un des mouvements volontaires exécutés par le malade.

3° *A la fin de l'expérience*, après de nombreuses contractions, on ne retrouve plus l'aspect sinusoïdal de ces ondulations. La courbe est redevenue irrégulière, sans grands accidents, les oscillations sont de plus petite amplitude; cependant, dans les segments facilement lisibles, elles se succèdent encore au rythme de 1/50 environ, mais elles échappent à toute schématisation.

3° Expériences sur le sujet normal

Chez un sujet absolument normal, entraîné au sport et possédant une musculature très développée, nous avons réalisé une expérience de fatigue du muscle biceps droit, en faisant serrer au maximum le dynamomètre par la main droite sans déterminer pourtant de déplacements segmentaires du membre (le muscle biceps se contractant sur place).

Dans ces conditions et après un long temps de travail nécessaire à épuiser l'activité du muscle, nous avons inscrit par le même procédé des électrodes intra-musculaires, les dernières contractions du biceps; les courbes que nous avons obtenues nous ont montré que, contrairement à l'opinion de Piper, dans cet état de fatigue du sujet normal il n'y a pas de modification du rythme des oscillations; on trouve au contraire que les oscillations de la corde du galvanomètre sont peut-être plus nombreuses que dans le muscle normal et semblent dépasser le chiffre de 50 par seconde. D'autre part, ces oscillations sont d'une plus grande amplitude, bien isolées les unes des autres et très inégales.

CONCLUSIONS

1. — Si nous comparons l'aspect de cette courbe à celle que nous avons obtenue chez les myasthéniques, nous constatons que la courbe de contraction *myographique* du myasthénique est plus régulière, même aux dernières contractions, que la courbe myographique du sujet normal.

2. — La courbe *électromyographique* du myasthénique fatigué est superposable à celle du sujet sain fatigué. La différence entre les deux

courbes ne réside pas dans la plus grande amplitude et la plus grande irrégularité des oscillations chez l'individu sain.

3. — Aussi ne semble-t-il pas que l'étude électromyographique permette d'affirmer, comme le fait Herzog, qu'il existe une différence de nature entre la fatigue du sujet normal et la fatigue du myasthénique. Au contraire, la contraction musculaire dans les deux cas produit des courants d'action dont les inscriptions sont absolument superposables.

L'étude de ces courbes nous amène à conclure que la fatigue du myasthénique semble de même nature que la fatigue physiologique.

Ces résultats concordent avec ceux que nous a fournis l'étude des variations de la chronaxie chez les myasthéniques.

Quatrième partie

LA PATHOGÉNIE

QUATRIÈME PARTIE

LA PATHOGÉNIE

Nous envisagerons d'abord les diverses théories pathogéniques qui ont été émises en indiquant les arguments favorables à chacune d'elles, ainsi que les critiques qui lui ont été faites.

Après ce premier chapitre d'exposition et d'analyse, nous chercherons à faire le bilan des faits connus jusqu'à ce jour, en distinguant les acquisitions définitives de ce qui reste encore dans le domaine de l'hypothèse et en éliminant complètement les conceptions purement imaginatives.

Si l'on fait le tour des diverses théories pathogéniques qui ont été émises, on en rencontre un certain nombre qui n'ont qu'un intérêt limité : ce sont par exemple les théories qui envisagent la myasthénie comme une névrose, celles qui étudient ses rapports avec l'hystérie, etc.

En réalité, celles qui ont réuni le plus grand nombre de suffrages se rassemblent un peu schématiquement en cinq groupes principaux : les théories nerveuses, les théories musculaires, les théories endocriniennes, celles qui font de la myasthénie une affection viscérale, et enfin la théorie de l'origine sympathique ou surréno-sympathique de la myasthénie. Celle-ci est la dernière en date, c'est celle qu'a tout récemment soutenue le Professeur Marinesco.

Nous les passerons successivement en revue.

1° LES THÉORIES NERVEUSES

Elles reposent sur des constatations anatomiques.

Nous avons étudié ailleurs la nature et la fréquence des lésions nerveuses dans la maladie d'Erb et nous avons souligné, chemin faisant, leur rareté et surtout leur polymorphisme qui ne permettent guère, nous semble-t-il, l'édification d'une pathogénie spécifiquement nerveuse de la myasthénie.

Cependant les auteurs qui soutiennent l'origine nerveuse de la myasthénie affirment l'existence de ces lésions des centres nerveux, parce que, disent-ils, la maladie a un tel aspect de gravité qu'elle ne peut pas ne pas s'accompagner d'altérations du névraxe. C'est ainsi que Massolongo pense « que seule une faiblesse née des centres gris du mésencéphale et de la moelle peut expliquer l'épuisement musculaire ». Il s'agit donc d'une hypothèse logique, mais qui n'en est pas moins une affirmation *a priori*.

Un argument de plus de valeur est tiré de l'aspect clinique de la maladie. La gravité de l'évolution, la possibilité d'atrophie musculaire sont bien le fait d'une affection nerveuse. Les modifications du pouls et de la tension artérielle et surtout les grandes crises de suffocation semblent la signature d'une atteinte bulbaire. Cliniquement, en effet, la myasthénie se comporte comme une affection authentiquement bulbaire par ses grands accidents paroxystiques. Mais s'il y a une atteinte bulbaire terminale, ce n'est pas la preuve que la lésion initiale soit primitivement et essentiellement bulbaire.

Aux arguments d'ordre clinique, on a voulu opposer le résultat négatif des autopsies de myasthéniques. Cette objection n'a pas une valeur absolue. Il est possible qu'avec des techniques microbiologiques plus perfectionnées que celles que l'on possède à l'heure actuelle, on arrive un jour à découvrir une lésion nerveuse constante et en quelque sorte spécifique de la myasthénie. En tous cas, il existe des affections, comme la rage, dans lesquelles l'atteinte nerveuse est incontestable et qui pourtant ne révèlent pas à l'autopsie d'importantes altérations du système nerveux. C'est le cas de tous les syndromes toxiques à marche aiguë qui n'ont pas, en quelque sorte, le temps de créer des lésions anatomiques importantes du système nerveux.

En un mot : la myasthénie ne se comporte pas comme une affection nerveuse systématisée, mais il y a tout lieu de croire qu'il existe une atteinte diffuse des centres bulbaires à la période terminale.

2° THÉORIES MUSCULAIRES

Les théories de l'origine musculaire de la myasthénie s'appuient sur des arguments de valeur. Ils sont de trois ordres : clinique, anatomique et physiologique.

Les arguments cliniques sont tirés de l'analogie qui existe entre la myasthénie et les affections musculaires qui ont quelque ressem-

blance avec elle, comme les myopathies et les myatonies. On a même observé (Fuchs et Cohn) des formes de transition entre la myasthénie, les myopathies et les myotonies. Il semble naturel de classer dans un même groupe des affections semblables. Les phénomènes d'apparence bulbaire que l'on rencontre dans la myasthénie s'expliquent pour les partisans de la théorie musculaire par de simples lésions des muscles de la respiration. Il en est de même des troubles cardiaques. Des auteurs comme Knoblauch ont trouvé au niveau du diaphragme des lésions musculaires nettes.

Ces arguments d'ordre clinique peuvent prêter à discussion. Il faut noter d'abord que s'il existe un certain nombre de points de contact entre la myasthénie et les autres affections musculaires, il existe aussi des différences si marquées qu'un tel raisonnement par analogie est bien sujet à caution. D'autre part, ce n'est pas résoudre le problème de l'origine de la myasthénie que de rapprocher cette affection d'autres maladies dont la pathogénie est encore très mystérieuse, comme par exemple les myopathies qui semblent s'accompagner de troubles endocriniens, sympathiques, nerveux ou autres et dont la nature est encore très imprécise.

Les arguments anatomiques ont beaucoup plus de valeur. Ils reposent sur la fréquence des lésions musculaires histologiques et sur la fixité de ces lésions. Notons cependant qu'il existe des cas de myasthénie où l'on n'a pas trouvé de lésions musculaires. Il est vrai que ces cas sont la minorité. Nous savons par ailleurs que ces lésions ne sont pas uniformément distribuées à tous les muscles de l'organisme. Certains systèmes musculaires sont atteints alors que d'autres sont indemnes. Si l'on n'a pas fait un nombre suffisant de prélèvements en des points variés, il est possible que l'on passe à côté de lésions musculaires authentiques.

La lésion musculaire constatée, cela ne veut pas dire que l'affection soit d'origine musculaire : il reste à savoir si cette lésion est primitive ou secondaire, inflammatoire, toxique ou d'autre nature.

La lésion la plus fréquente est la lymphorragie de Buzzard, dont la signification est discutée. Pour certains, il s'agit d'un trouble vasculaire et en particulier d'un trouble de la vascularisation lymphatique. Cette hypothèse explique la lymphorragie elle-même, mais ne tient pas compte des lésions de dégénérescence qui ont été décrites. D'autres voient dans cette lésion le résultat d'un processus inflammatoire chronique. L'absence de réactions importantes des éléments conjonctifs

des muscles n'est guère favorable à cette hypothèse. Reste l'origine toxique des lésions musculaires. C'est cette hypothèse qui semble réunir le plus grand nombre de suffrages, mais elle ne pourra être affirmée que lorsqu'on aura identifié l'agent toxique.

Les arguments physiologiques, enfin, reposent sur les points de ressemblance et les différences qui existent entre la fatigue myasthénique et la fatigue physiologique. Notons d'abord que pour établir cette comparaison et pour pouvoir en tirer des conclusions intéressantes, il faudrait posséder des données précises sur la physiologie normale de la fatigue, ce qui n'est pas encore le cas. Un premier point cependant est à préciser : *la fatigue myasthénique se comporte-t-elle comme la fatigue physiologique?*

Nous avons, par notre étude électro-myographique, réfuté les arguments d'Herzog, qui voyait dans l'inscription des courants d'action musculaires la preuve que la myasthénie était d'une autre nature que la fatigue du sujet normal.

D'autre part, les mesures des chronaxies au cours de la fatigue normale et au cours de la fatigue myasthénique nous ont donné des résultats du même ordre; les réactions varient dans leur intensité mais sont de même nature. *Il ne nous semble donc pas qu'il existe de différence entre la fatigue myasthénique et la fatigue physiologique.*

Assimiler la fatigue myasthénique à la fatigue physiologique, c'est transposer les données du problème et élargir le débat sans apporter de solution. On sait en effet que les physiologistes sont loin d'être d'accord sur la question de l'origine de la fatigue. Certains mettent son point de départ au niveau de la cellule nerveuse et de ses prolongements; d'autres dans la fibre musculaire elle-même; d'autres enfin au point d'articulation du neurone et du muscle, c'est-à-dire à la plaque motrice physiologique. Ainsi se sont élaborées trois théories qui restent toutes trois à l'état d'hypothèses. En tout cas il est indiscutable que les trois éléments, neurone, fibre musculaire et plaque motrice, sont étroitement liés l'un à l'autre. Il existe entre eux des actions de réactions telles que s'il se produit une perturbation sur l'un de ces éléments, celle-ci diffuse immédiatement à tout le complexe formé par le neurone périphérique, la fibre musculaire et leur système d'union.

La physiologie musculaire nous apprend de plus que lorsqu'un muscle est intoxiqué par un produit quelconque il se fatigue plus vite qu'un muscle sain et que, d'autre part, la fatigue musculaire elle-même déter-

mine l'élaboration dans le muscle de produits toxiques qui inhibent pour un temps la fonction motrice. Les travaux de Kronecker et de Weichardt sur le mécanisme de la fatigue ont montré en particulier que celle-ci détermine en effet la production d'un corps toxique qui se retrouve dans les urines, après le travail musculaire. Ainsi un muscle intoxiqué se fatigue plus vite qu'un muscle sain, et un muscle fatigué sécrète des toxines qui semblent la cause même de cette fatigue.

Les questions qui se posent maintenant sont les suivantes :

D'où peuvent provenir les produits qui, dans la myasthénie, rendent la fibre musculaire plus fatiguée ?

Quels sont les appareils dont l'altération empêche la neutralisation ou l'élimination des toxines musculaires nées de la fatigue ou gênent le muscle dans l'utilisation de ses réserves ?

On est ainsi amené à concevoir tout l'intérêt que peut prendre l'étude du fonctionnement des glandes endocrines et du système neuro-végétatif dans la myasthénie.

3° THÉORIES ENDOCRINIENNES

Nous exposerons d'abord rapidement les diverses théories endocriniennes qui veulent voir dans la myasthénie l'effet d'une altération particulière de telle glande plutôt que de telle autre, nous réservant ensuite d'étudier le rôle que peut jouer un trouble global du fonctionnement des glandes vasculaires sanguines dans la production de la myasthénie.

a) THÉORIE THYMIQUE

Parmi les théories endocriniennes, elle est de celles qui ont le plus de succès. Nous avons vu sur quels arguments anatomiques elle repose : fréquence des néoplasies, persistance du thymus dans de nombreuses autopsies de maladie d'Erb.

Si la persistance du thymus est notée dans un certain nombre d'observations, ce fait n'a pas une valeur considérable, car une telle constatation est assez banale. Quant aux cas de néoplasie thymique, ils restent très rares. Il y a trop de cas négatifs pour que ces arguments anatomiques entraînent une adhésion complète à cette conception.

On a cherché par des faits expérimentaux à prouver cette origine thymique. C'est ainsi que Klose et Vogt trouvèrent un épuisement

rapide des muscles chez un chien après thymectomie. Muller put produire de la fatigabilité en injectant dans certains cas des extraits thymiques. Dans d'autres cas, au contraire, les contractions musculaires augmentaient après les injections et les courbes de contractions déclinaient plus lentement que normalement.

Ces faits expérimentaux n'ont, nous le savons, qu'une valeur relative. Il est difficile de tirer, en pathologie humaine, des arguments péremptoires de résultats expérimentaux, surtout lorsqu'il s'agit de phénomènes aussi complexes que ceux que produisent les injections d'extraits glandulaires.

D'ailleurs les partisans de la théorie thymique ne disent pas s'il s'agit d'un hyper- ou d'un hypofonctionnement de la glande. Il n'est pas possible non plus de préciser si la lésion thymique doit être considérée comme primitive ou si au contraire elle est secondaire à une autre altération viscérale.

Enfin, le rôle du thymus en tant que glande vasculaire sanguine est même discuté. C'est ainsi que Haman, Pappenheim, Park et Mac Clure vont jusqu'à considérer que le thymus n'est pas une glande à sécrétion interne, mais seulement organe hématopoïétique chargé de créer des cellules plasmatiques et des leucocytes polynucléaires. Dans ce cas l'hypothèse de l'origine thymique de la myasthénie s'effondrerait en même temps que disparaîtrait la fonction sécrétrice du thymus.

b) THÉORIE THYROÏDIENNE

Cette théorie n'est pas sans présenter quelque rapport avec la précédente puisque l'on sait qu'il existe entre le thymus et le corps thyroïde des liens étroits et qu'une altération d'une de ces deux glandes retentit souvent sur l'autre.

C'est en s'appuyant sur les observations de Charcot et Marinesco, de Laquer et Weigert, de Goldflam, de Laignel-Lavastine et Boudon, de Chowsteck enfin, que se constitua la théorie thyroïdienne de la myasthénie. Elle tire argument de la fréquence des lésions anatomiques d'hyperthyroïdie; trouvées à l'autopsie de certains malades. En réalité comme l'ont montré Roussy et Rossi, les lésions de prolifération thyroïdienne sont relativement banales. La rareté et l'association de maladie de Basedow et de myasthénie n'est guère favorable à cette théorie.

c) LA THÉORIE HYPOPHYSAIRE

Elle repose sur un cas communiqué par Tilney de myasthénie avec tumeur de l'hypophyse révélée par la disparition de la selle turcique à la radio et sur la constatation faite par Marinesco dans un autre cas d'un état d'hyperfonctionnement glandulaire reconnu sur des préparations microscopiques.

d) LA THÉORIE PARATHYROÏDIENNE

La théorie parathyroïdienne a en ce moment plus de succès. Lundberg le premier a opposé la myasthénie à la ténanie et considère la myasthénie comme un état d'hyperfonctionnement des parathyroïdes. C'est une hypothèse qui a été reprise par Markeloff et par Parhon qui ont étudié le taux du calcium sanguin et en ont trouvé un chiffre nettement supérieur à la normale, ce qui était pour ces auteurs un argument important en faveur du rôle des parathyroïdes. Ainsi se trouvait complétée l'opposition entre la ténanie qui détermine de l'hypocalcémie et de la myasthénie qui s'accompagne d'hypercalcémie. Des expériences furent faites qui se montrèrent favorables à cette thèse : des injections d'extrait parathyroïdien déterminèrent de l'hypercalcémie. Parhon a observé que l'injection de parathyroïdine reproduit deux fois sur huit chez le chien, la réaction myasthénique et que dans les six autres cas, il existait une diminution importante de l'excitabilité faradique.

Il y a lieu de rappeler ici ce que nous avons dit ailleurs de la fragilité et du manque de précision des méthodes actuelles de dosage du calcium dans le sang, qui rendent bien délicate l'édification d'une théorie pathogénique sur des dosages chimiques, dont les résultats sont souvent suspects.

Notons aussi que nous avons essayé, en admettant un moment l'hypothèse d'un hyperfonctionnement parathyroïdien, le traitement par les injections d'extrait thymique qui serait le produit antagoniste. Le résultat a été absolument nul; il n'y a eu ni aggravation ni amélioration. Le malade est resté absolument indifférent à cette thérapeutique.

De son côté notre collègue le D^r Schmite, dans les expériences qu'il a réalisées en laboratoire de la clinique des maladies du système nerveux de la Salpêtrière, a cherché à reproduire des phénomènes de myasthénie en injectant à l'animal des doses massives et répétées

d'extraits parathyroïdiens injectables, par voie intraveineuse, intramusculaire et intrapéritonéale, le résultat de toutes ces expériences a été négatif.

c) THÉORIE DE L'ORIGINE SURRÉNALE

Elle s'appuie sur les rapports qui existent entre l'asthénie des malades atteints d'insuffisance surrénale et l'asthénie des sujets atteints de maladie d'Erb, mais nous savons que les lésions anatomiques des glandes surrénales sont extrêmement rares dans la myasthénie et que les quelques altérations que l'on a pu trouver : hyperplasie corticale, surcharge graisseuse, infiltration lymphoïde, sont des faits d'observation courante au cours de beaucoup d'autopsies et n'ont pas de valeur clinique.

L'asthénie surrénale diffère cliniquement par plus d'un point de la myasthénie.

Reste l'argument tiré de l'action du traitement par les injections d'extrait surrénal. Cette thérapeutique, bien qu'elle soit souvent très efficace, n'est pas non plus une preuve absolue de la nature surrénale de l'affection causale. Un produit opothérapique peut très bien combattre un symptôme morbide, sans que celui-ci soit directement causé par une insuffisance de sécrétion de la glande qui a fourni l'extrait. Nous n'en voulons pour preuve que les résultats heureux obtenus chez la femme, dans les affections les plus diverses par les injections d'extraits orchitiques.

f) LES THÉORIES PLURIGLANDULAIRES

Telles sont les diverses théories endocriniennes. Leur multiplicité rend assez bien compte de leur fragilité. Il reste cependant certain que les lésions des glandes endocrines, quelles que soient ces glandes, se rencontrent assez souvent au cours des autopsies de malades atteints de myasthénie. Aussi est-on amené à envisager comme cause de la myasthénie, non pas une lésion particulière de telle ou telle glande, mais une atteinte globale de tout le système endocrinien. C'est en somme la théorie pluriglandulaire qui a été soutenue d'abord par Raymond dans son article sur la myasthénie. Indemans, de son côté, note dans la myasthénie la disparition fréquente des cellules chromaffines des capsules surrénales et de l'ovaire; il rappelle également que

les glandes endocrines sont productrices d'antitoxines. L'insuffisance de production de ces hormones expliquerait les phénomènes d'intoxication musculaire. La fréquence des lésions du thymus est également considérée comme un élément favorable à cette conception pluriglandulaire, une anomalie du développement du thymus étant souvent déterminée par un autre trouble glandulaire : on connaît les cas de persistance du thymus ou d'hyperplasie thymique dans le goître exophtalmique et l'action de la thymectomie sur la fonction des surrénales et du système chromaffine et en particulier l'apparition d'asthésie surrénale après thymectomie. Ainsi les altérations du thymus ne sauraient être la cause même de la myasthénie, mais seraient le témoin d'une perturbation globale du système endocrinien.

A cette théorie il y a lieu d'objecter d'abord que pour qu'il y ait une perturbation quelconque de l'ensemble des glandes vasculaires sanguines, il faut que l'une d'elles soit primitivement lésée. Admettre donc une théorie pluriglandulaire, c'est admettre en même temps l'atteinte initiale de l'une de ces glandes.

Enfin et surtout l'objection la plus importante réside dans le fait que la constatation de troubles glandulaires cliniques ou anatomiques n'est pas un phénomène constant (nous n'avons pas noté de troubles glandulaires importants chez aucun de nos malades). Enfin, même dans les cas où il existe une perturbation endocrinienne quelconque, il n'est pas certain que cette perturbation soit la cause de la myasthénie. Il y a tout lieu de croire, au contraire, étant donné l'inconstance de ces lésions, qu'elles constituent un phénomène secondaire, contingent, sans doute un facteur prédisposant très important, mais non la seule cause de la myasthénie.

4° LES THÉORIES VISCÉRALES

Nous réunissons sous ce titre les conceptions pathogéniques qui visent à faire de la myasthénie une maladie générale qui serait rangée pour les uns dans le groupe des maladies du sang et pour d'autres dans celui des maladies de la nutrition.

La *théorie sanguine* repose sur la constatation d'altérations du thymus, considéré comme organe hématopoïétique, et sur les modifications de la formule sanguine. Le rôle hématopoïétique du thymus n'est pas trouvé, surtout chez l'adulte; de plus, cette théorie ne tient pas compte

de l'absence de formule ou d'altération sanguine caractéristique de la myasthénie.

Les auteurs qui voient dans la myasthénie *une maladie de la nutrition* s'appuient sur les modifications du métabolisme que nous avons signalées et sur quelques autopsies où l'on a trouvé des lésions de dégénérescence hépatique ou des altérations pancréatiques.

Les recherches anatomiques récentes du professeur Marinesco nous ont appris récemment qu'il était possible d'observer l'absence de glycogène dans les cellules hépatiques et dans certains autres muscles, alors que dans d'autres (muscles du voile du palais) les gouttes de glycogène étaient plus nombreuses que normalement.

En rapprochant ces faits des modifications de l'excrétion de la créatinine (qui est toujours perturbée en cas de trouble du métabolisme des hydrates de carbone), on est amené à concevoir une théorie de la myasthénie par trouble des fonctions glycogéniques.

Qu'il existe des troubles de la nutrition dans la myasthénie, cela est incontestable. Il serait au contraire étonnant qu'il n'en fût pas ainsi. Que ces troubles portent surtout sur le métabolisme du glucose qui est un des produits les plus utiles au travail musculaire, rien n'est plus naturel. Mais il n'est pas prouvé que les troubles du métabolisme sont à la base même de la myasthénie. Il nous semble plus logique d'admettre qu'ils sont la conséquence du trouble des fonctions musculaires.

5° L'ORIGINE SYMPATHIQUE OU SURRÉNO-SYMPATHIQUE DE LA MYASTHÉNIE

Cette dernière théorie est le résultat des nombreux travaux du professeur Marinesco de Bucarest et de ses collaborateurs ou élèves (Athanasiu, Sager, etc.) et constitue certainement la plus importante contribution qui ait été apportée à l'étude de la maladie d'Erb. Cette théorie repose avant tout sur un nombre considérable de recherches expérimentales publiées en France et en Roumanie, plus particulièrement à la Société de Biologie, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris et à la Société de Neurologie. Dans une leçon qu'il a faite récemment à la Clinique Médicale de la Charité, le Professeur Marinesco a résumé ses conceptions, qui ont été publiées ultérieurement dans la Presse Médicale.

La théorie du Professeur Marinesco est la suivante : il considère « que les troubles végétatifs sont la base de la myasthénie et que dans

« la réalisation de ces troubles végétatifs intervient une perturbation
« du fonctionnement des glandes endocrines parmi lesquelles la surrénale joue le rôle important ». (Presse Médicale, 6 octobre 1928).
A l'appui de cette théorie, le professeur Marinesco cite les faits suivants :

De l'étude de la pléthysmographie musculaire au cours de la myasthénie, il résulte que chez le myasthénique il se produit de la vaso-dilatation du muscle au cours d'un effort soutenu, alors que chez l'individu sain il y a, au cours de l'effort, vaso-constriction et ultérieurement, mais seulement pendant la période de repos, vaso-dilatation. Ce phénomène de vaso-dilatation est la signature probable d'un trouble de l'innervation sympathique du muscle; « par conséquent, les cellules « radiculaires de la moelle et du bulbe ne sont pas touchées ».

Un 2° argument est tiré de *l'analogie qui existe entre la myasthénie, les myopathies et la myotonie*. Cet argument, invoqué ailleurs en faveur de la théorie musculaire, se retrouve ici à l'appui de la théorie sympathique : dans la maladie de Thomsen et dans les myopathies on a pu trouver des lésions de certains centres végétatifs; il en résulte que par analogie on peut conclure à l'existence de lésions analogues dans la myasthénie.

Un 3° argument est celui que fournit l'étude des *variations de l'indice oscillométrique* chez l'homme normal et chez le myasthénique avant et après fatigue. Les variations chez le myasthénique sont beaucoup plus considérables que chez l'homme normal, ce qui révèle l'importance du trouble vasculaire dans la myasthénie.

Un 4° argument est tiré de *l'étude des phénomènes d'anémie locale ou de stase hyperémique* produits par un resserrement plus ou moins marqué de la bande d'Esmach ; dans les deux cas on observe au niveau du membre qui est le siège de ces troubles vasculaires, des phénomènes de fatigue et, rapidement, au cours de l'examen électrique, apparaît la réaction dite myasthénique.

5° argument. — *L'hypotension artérielle*, fréquente dans la myasthénie, est également le témoin d'une perturbation sympathique.

6° argument. — *L'étude des tests pharmacodynamiques* et en particulier les réactions à l'adrénaline, prouvent que les myasthéniques sont des vagotoniques.

7° argument. — *L'hypercalcémie*. Les analyses réalisées par M. Marinesco lui-même et par Parhon, prouvent qu'il existe assez

souvent dans la myasthénie un état d'hypercalcémie. Or, il existe une relation étroite entre l'action de l'adrénaline et la teneur du sang en ions calcium : après injection d'adrénaline, il y a diminution du calcium dans le sang parce que « l'ion calcium émigre vers les terminaisons nerveuses excitées par l'adrénaline ». Or, chez un des malades du Professeur Marinesco, l'injection d'adrénaline ne faisait pas diminuer la teneur du sang en ion calcium. « C'est là, conclut cet auteur, un fait qui pourrait expliquer, tout au moins en partie, l'épuisement de la réaction myasthénique de la maladie d'Erb. »

Enfin, dernier argument : *l'amélioration des malades par les injections d'extrait surrénal* constitue un critérium thérapeutique d'une haute valeur et contribue à affirmer que l'origine de la myasthénie est un trouble végétatif et que ce trouble doit trouver sa cause dans un dysfonctionnement des glandes endocrines, particulièrement de la surrénale.

Si la constatation de ces faits est du plus haut intérêt, leur interprétation prête cependant à discussion.

Le *phénomène de vaso-dilatation* du muscle myasthénique au cours de l'effort soutenu est une des constatations les plus importantes; on peut admettre que les modifications vaso-motrices sont un des éléments qui contribuent le plus à la production de la fatigue, mais il reste à déterminer la cause même de ces modifications vaso-motrices. Il faudrait enfin prouver que la variation vaso-motrice n'est pas la conséquence et non la cause de la fatigue.

L'analogie de la myasthénie et des autres affections dites musculaires n'est pas un argument capital, car l'origine sympathique de la myopathie n'est pas prouvée; certes, MM. Foix et Nicolesco ont trouvé des lésions du sympathique dans les myopathies; cette constatation prouve seulement que dans les myopathies les lésions sont diffuses et ne se limitent pas au seul tissu musculaire.

De plus, il existe trop de différences entre la myopathie et la myasthénie pour qu'un tel raisonnement par analogie garde toute sa valeur.

Quant aux *expériences faites avec la bande d'Esmach*, elles montrent simplement qu'un muscle dont la vascularisation est troublée est un muscle qui se fatigue facilement. La réaction appelée improprement myasthénique n'est en réalité qu'une réaction de fatigue. En plaçant un muscle dans des conditions physiologiques telles qu'il se fatiguera plus facilement qu'un muscle ordinaire, il n'est pas étonnant de voir cette réaction myasthénique apparaître, pour disparaître ensuite quand la circulation se rétablit.

Rappelons aussi que *l'hypotension artérielle* n'est pas un phénomène constant et n'atteint jamais les chiffres que l'on observe dans l'insuffisance surrénale. Notre malade Oud... avait une tension qui était encore aux environs de 17 ou 18 à l'appareil de Vaquez, alors que les phénomènes myasthéniques étaient au maximum.

L'étude des tests pharmacodynamiques n'a pas non plus beaucoup de valeur, et d'ailleurs M. Marinesco s'empresse de déclarer qu'il ne leur accorde qu'un intérêt limité. Nous savons en effet combien sont discutables les réponses que l'on obtient en interrogeant de cette manière le système neuro-végétatif.

Plus intéressante est, dans ce but, *l'étude du réflexe oculo-cardiaque et du réflexe solaire*. Or, chez un de nos malades, ces réflexes ont été notés et même enregistrés à plusieurs moments de l'évolution de la maladie. Les réponses ont été essentiellement variables. A un premier examen il existait un état de sympathicotonie relative. Ensuite, la compression oculaire déterminait presque un arrêt complet du cœur. Ultérieurement le réflexe oculo-cardiaque redevenait normal. Il ne semble donc pas que de telles variations dans l'équilibre vago-sympathique puisse servir de base solide à la théorie de l'origine neuro-végétative de la myasthénie.

Restent les conclusions tirées du *dosage du calcium* dans le sang. Nous avons dit et répété que ces méthodes de dosage étaient sujettes à de nombreuses erreurs et qu'elles ne constituaient pas un argument important.

Il est incontestable, enfin, que *l'extrait surrénal* est le traitement de choix de la myasthénie, mais, encore une fois, les résultats du traitement par un extrait de glande ne prouvent pas que la maladie soit causée par cette glande.

Si enfin, après avoir présenté quelques objections à chacun des arguments invoqués par le Professeur Marinesco, nous admettons dans l'ensemble leur résultat, il semble que l'on puisse conclure *qu'il existe des troubles du système sympathique et en particulier des troubles de la vascularisation du muscle dans la myasthénie*. La constatation de ces phénomènes ne conduit pas nécessairement à dire que le trouble de la vascularisation, le trouble sympathique, est la cause des phénomènes myasthéniques.

Dans toute affection, quelle qu'elle soit, il existe toujours des troubles du système vago-sympathique. Si la constatation d'un trouble neuro-végétatif permettait d'affirmer que l'affection en cause est due

à ce déséquilibre vagosympathique, la sympathologie engloberait bien-tôt toute la pathologie. Il nous semble au contraire que dans la myasthénie les troubles végétatifs constituent une série de phénomènes qui évoluent plus ou moins parallèlement aux autres troubles, souvent d'une manière plus irrégulière, mais sans qu'il existe entre eux de rapport de cause à effet.

Il n'est pas possible de voir dans des phénomènes fugaces et inconstants comme le sont les manifestations sympathiques de la myasthénie, la cause profonde d'une affection aussi grave et aussi précise dans sa symptomatologie.

6° ESSAI DE SYNTHÈSE PATHOGÉNIQUE

Une première question se pose : *la myasthénie a-t-elle une pathogénie univoque, autrement dit, existe-t-il une myasthénie maladie ou des syndromes myasthéniques relevant des causes les plus diverses?*

L'étude des formes cliniques nous a montré que l'on observe effectivement des syndromes myasthéniques au cours d'un grand nombre d'infections et d'intoxications. A côté de ceux-ci, il nous semble incontestable qu'il existe une « myasthénie-maladie », c'est-à-dire une affection qui se présente avec un tableau clinique à peu près constant, une évolution assez fixe et qui réalise une *entité morbide parfaitement individualisée*. C'est de cette affection, *maladie d'Erb-Gold-flam*, qu'il s'agit ici.

Au point de vue clinique, cette affection présente comme caractère essentiel de se manifester par une fatiguabilité d'intensité extrêmement variable, qui apparaît au cours de l'effort et s'atténue par le repos.

L'étude des variations de la chronaxie et des troubles électromyographiques nous a montré qu'il *n'existe pas apparemment de différence entre cette fatigabilité pathologique et la fatigue physiologique*. L'absence de modifications de la chronaxie du nerf, alors que celle du muscle se modifie, nous montre que les phénomènes de fatigue se passent au niveau du muscle. Cette constatation s'accorde avec la fréquence des altérations anatomiques du muscle et avec les modifications vaso-motrices musculaires observées par M. Marinesco; mais ceci ne veut pas dire que la myasthénie soit *primitivement et exclusivement* une affection musculaire.

La variabilité des symptômes et le fait que les phénomènes de fatigue se développent non seulement au niveau des segments de membre qui sont en action, mais également à distance, sont des arguments qui nous permettent de supposer que *tout se passe comme si l'effort musculaire développait ou aggravait un état d'intoxication et comme si des produits toxiques créés par cet effort musculaire diffusaient à tout l'organisme par un mécanisme humoral.*

Il n'est pas possible de tenir compte des lésions nerveuses constatées à l'autopsie des myasthéniques, *mais la clinique semble prouver que certains accidents de la myasthénie et particulièrement les grands accidents respiratoires terminaux relèvent d'une atteinte bulbaire. L'hypothèse d'une origine toxique de la myasthénie s'accorde à la fois avec la constatation de troubles bulbaires et l'absence de lésions anatomiques constantes et systématisées.*

Reste le fait incontestable que les lésions des glandes endocrines sont relativement fréquentes au cours de cette affection. La constatation qui a été souvent faite de leur absence montre bien que leur rôle ne peut être qu'accessoire. Ces glandes endocrines, la physiologie nous l'apprend, ont pour rôle de neutraliser les produits de fatigue. Cette fonction doit être mise en jeu au maximum dans l'état de fatigue myasthénique. Ainsi s'explique la possibilité d'hyperfonctionnement de certaines glandes qui semblent travailler à plein rendement, ou au contraire l'insuffisance d'autres glandes qui paraissent épuisées. Ainsi s'explique aussi la diversité des lésions glandulaires dans une affection qui doit demander à la plupart des glandes vasculaires sanguines d'intervenir par une fonction que chacune d'elle possède à quelque degré. *Il semble donc qu'une altération endocrinienne soit un facteur prédisposant à la myasthénie.*

Si l'on admet une origine toxique à la myasthénie, il reste à préciser l'origine de l'intoxication. S'agit-il d'une intoxication endogène ou exogène? S'agit-il de toxines secrétées par un virus particulier? Où siège l'agent toxique? Quel est son mode d'action? Les recherches qui ont été faites jusqu'à maintenant sur la toxicité des urines, les inoculations de sérum et de liquide céphalo-rachidien que nous avons pratiquées ne nous ont pas donné de résultats.

Nous n'apportons pas de solution définitive au problème de l'origine de la myasthénie. Nous croyons cependant qu'il était utile de « faire le point » en précisant les limites de nos connaissances actuelles.

Cinquième partie

LE TRAITEMENT DE LA MYASTHÉNIE

CINQUIÈME PARTIE

LE TRAITEMENT DE LA MYASTHÉNIE

TRAITEMENT

Avant de discuter les divers procédés thérapeutiques qui peuvent être employés dans le traitement de la myasthénie, il faut insister sur *la difficulté que l'on éprouve à apprécier la valeur d'une médication chez un myasthénique*. En effet, nous avons vu que la myasthénie est une affection qui présente fréquemment des améliorations *spontanées*. Aussi ne doit-on pas se hâter d'annoncer un succès thérapeutique avant de s'être demandé si, en fait, on ne se trouve pas simplement en présence d'une rémission spontanée de la maladie.

Une autre cause d'erreur est constituée par le fait que ces malades, atteints d'une affection chronique qui les affecte beaucoup parce qu'elle supprime toute activité sociale, sont heureux de voir mettre en œuvre une nouvelle thérapeutique. Chaque fois que l'on change de méthode de traitement, ils ont naturellement tendance à trouver excellente la nouvelle médication et à en affirmer les bons effets. On doit donc prendre aussi en considération la suggestibilité particulière de ces malades.

Parmi les traitements qui ont été proposés pour la myasthénie, il en est un qui semble mériter toute notre attention : c'est la *thérapeutique par les injections hypodermiques d'extrait surrénal total*. Aussi envisagerons-nous deux chapitres successifs : dans une première partie, nous analyserons tous les procédés de traitement qui ont été employés en dehors de l'opothérapie surrénale. Dans une seconde partie, en nous aidant de l'étude expérimentale de l'action des extraits de glandes surrénales et de l'adrénaline sur la fatigue, nous étudierons l'action et la posologie du traitement surrénal.

1. — Les divers procédés de traitements

Celles-ci sont multiples et de nature très diverse.

a) *Le traitement hygiénique* est essentiel. Il est important de mettre les malades à un repos physique et moral complet; ils doivent être gardés au lit dans une chambre bien aérée exposée au Midi.

L'alimentation doit être abondante et substantielle; éviter cependant les repas trop copieux et prescrire au contraire des repas peu abondants et répétés. De cette manière les malades sont mis à l'abri d'une trop grande fatigue au cours de la mastication et risquent moins les accidents de la déglutition et en particulier les accès de suffocation qui peuvent se voir au cours des repas. Aussi certains auteurs conseillent-ils de faire alimenter ces malades par une infirmière qui s'occuperait spécialement d'eux. Elle leur présenterait les bouchées d'aliments à des intervalles assez éloignés pour laisser aux muscles de la mastication le temps de se reposer entre chaque effort. Cette alimentation elle-même devra être aussi liquide que possible dans les cas où la fatigue est extrême et où il y a lieu d'éviter les efforts de mastication.

Dans ces cas, il est nécessaire de nourrir les malades à la cuiller et de ne pas les laisser boire à la tasse ou au verre pour éviter le passage des aliments liquides dans les voies respiratoires. Quand l'alimentation par la bouche devient insuffisante, il ne faut pas hésiter, comme cela a été pratiqué chez Arn... à instituer l'alimentation par les lavements nutritifs ou par injections de sérum glucosé, par voie hypodermique ou en goutte à goutte rectal. Le gavage a pu aussi être employé, mais sa réalisation est dangereuse. Bruns met en garde contre l'emploi d'anesthésique et de narcotique.

b) *Traitement par les agents physiques.* — Ce traitement a pu être employé dans quelques cas. C'est ainsi qu'Erb le premier a essayé la galvanisation centrale. Quelques auteurs ont signalé le succès des applications de courant galvanique sur les muscles. Récemment, Stcherbak notait les bons résultats qu'il avait obtenus par l'arsonvalisation; il ajoute d'ailleurs « que peut-être ce bon résultat était celui d'une coïncidence heureuse ».

Le traitement électrique, lorsqu'il est employé, doit en tous cas éviter les contractions musculaires répétées qui créeraient un profond état de fatigue.

Quant au traitement par gymnastique, massages, exercices physiques, bains, il ne nous semble d'aucune utilité et même il est contre-indiqué.

Le traitement par radiothérapie a pu être employé avec assez de succès par Kienbach, Von Elischer et Engel. Le principe de cette thérapeutique consiste à faire des irradiations du médiastin dans le but d'agir sur une tumeur thymique probable ou tout au moins possible. Un cas de Pierchalla a semblé très amélioré par ce procédé. Cependant il nous semble que ce traitement n'est pas sans danger et qu'il doit être réservé aux rares cas où il existe des signes cliniques ou radiologiques laissant supposer l'existence d'une néoplasie thymique.

c) *Thérapeutiques médicamenteuses.* — Comme dans toutes les maladies débilitantes, l'arsenic, le phosphore, la quinine et le fer sont indiqués.

Les indications de la *strychnine* sont au contraire discutées. Pour certains, on doit éviter l'administration de strychnine chez des sujets qui ont besoin de laisser leurs tissus musculaires dans un état de repos absolu. Cependant des succès relatifs ont pu être observés avec cette drogue. Dana a employé des doses énormes de strychnine, atteignant les chiffres de 20 centigrammes par jour. Plus récemment Jackson et Bates ont rapporté une amélioration rapide chez un malade à qui ils avaient donné de la strychnine à doses croissantes atteignant la dose de 4 grains répétée 4 fois par jour (le grain américain étant de 64 milligrammes).

Des doses aussi massives d'un médicament qui malgré tout est toxique, ne sont pas à conseiller et il est préférable, si l'on veut essayer le traitement par la strychnine, d'employer les doses usuelles (doses croissantes de 1 milligramme à 1 centigramme au maximum).

Nous-mêmes avons essayé cette thérapeutique aux doses ordinaires (1 ou 2 milligrammes par jour) chez notre malade Oud... La thérapeutique par la strychnine était chez lui associée au traitement par l'injection d'extrait surrénal. Lorsqu'on a cessé les injections d'extrait surrénal pour employer la strychnine seule, on a observé une accoutumation immédiate de tous les phénomènes myasthéniques, ce qui laisse supposer que la médication par la strychnine ne donnait pas chez lui de résultats très importants.

La *quinine* a pu aussi être employée dans quelques cas. Nous-mêmes l'avons essayé chez un de nos malades dans les antécédents duquel

on avait trouvé le souvenir d'accès palustres anciens. Chez un autre malade qui, lui, ne présentait pas d'antécédents paludéens, nous avons également employé la quinine et, dans les deux cas, nous avons observé une certaine amélioration qui portait en particulier sur les troubles oculaires.

Enfin, dernier médicament et surtout indiqué dans les cas où il existe des phénomènes asphyxiques graves : la *lobéline*, qui semble avoir sur les centres respiratoires une action énergique qui se traduit par une augmentation considérable de l'ampliation pulmonaire. On l'emploiera à des doses de 3, 4, 5 milligrammes par voie intraveineuse, voire même, comme le conseillent les auteurs allemands, par voie sous-arachnoïdienne, à des doses qui peuvent aller jusqu'à 10 milligrammes. A la suite d'une injection de lobéline, on peut assister à la sédation rapide d'accidents respiratoires asphyxiques à point de départ bulbaire. Nous n'avons pas essayé ce médicament chez nos myasthéniques.

A côté de ce traitement, nous devons mentionner les *inhalations d'oxygène après barbotage dans l'alcool* qui nous semblent une excellente technique pour lutter contre les accidents asphyxiques qui sont la terminaison habituelle de la myasthénie.

Les *injections de thorium* qui avaient été employées avec de bons résultats dans des cas de lymphomes et de lymphogranulomes, ont été essayées dans la myasthénie par Stiefel, qui observa une chute brusque du taux des leucocytes sans amélioration des troubles morbides. Enfin signalons que Schumacher a eu un succès relatif dans un cas de myasthénie traité par *thymectomie*. Ces procédés de traitement héroïques ne sont pas à conseiller.

d) Enfin, en dehors des injections d'extrait surrénal, un certain nombre de produits opothérapiques ont pu être essayés dans la myasthénie et on a pu essayer successivement des *extraits thymiques, ovariens ou testiculaires*. Chez un de nos malades, nous avons employé l'opothérapie thymique qui n'a donné aucun résultat. Raymond, Buzzard et d'autres ont employé la thyroïdine sans obtenir non plus le moindre résultat favorable. Lewandowsky a même observé une aggravation des symptômes myasthéniques par l'emploi de cette thérapeutique.

Les injections d'extrait ovarien ont donné de bons résultats dans les mains de Wolff. Kauffmann a employé avec succès la spermine en pratiquant une injection sous-cutanée d'un sel double de spermine et de sodium.

Enfin, une thérapeutique qui a donné de bons résultats à un certain nombre d'auteurs est l'emploi de l'*opothérapie hypophysaire*. Pour Sézary, ce traitement donne d'aussi bons résultats que les injections d'extrait surrénal. Nous n'avons pas essayé cette thérapeutique chez nos malades, mais il nous semble bien que le traitement par l'extrait surrénal est incontestablement celui qui donne les meilleurs effets.

Nous avons enfin essayé chez un de nos malades la thérapeutique par *ingestion de foie de veau par la méthode de Whipple*.

L'emploi de cette thérapeutique nous a été suggéré par le fait que dans un grand nombre de muscles, Marinesco a constaté l'absence de glycogène. Cette absence de glycogène était notée également dans tous les viscères et en particulier dans le foie, qui n'en présentait que quelques particules disséminées sous forme de petits îlots dans le lobule hépatique. Cet auteur attribue la disparition du glycogène à des phénomènes d'inanition. Sans vouloir chercher une explication de ce fait, nous avons supposé qu'il existe dans la myasthénie un trouble indiscutable de la glyco-régulation et que par conséquent cette thérapeutique devait donner de bons résultats. En effet, cette médication a été prise très facilement par un de nos malades (Oud...) qui semble en avoir ressenti les heureux effets. Ici encore il ne nous est pas possible d'affirmer avec certitude que cette médication ait été active, étant donné que lorsque notre malade a bien voulu s'y soumettre l'affection était déjà en période de régression. Nous ne pouvons donc considérer que l'amélioration ultérieure, relève directement de l'action de cette thérapeutique.

2. — Le traitement par l'extrait surrénal

Nous rappellerons très brièvement les divers travaux qui se sont proposé d'étudier l'action des extraits de glande surrénale sur la fatigue.

Il a été prouvé par de nombreuses expériences, en particulier sur la grenouille, que l'injection d'extrait de glande surrénale total avait une action incontestable sur la fatigue ou, plus exactement, *permettait à un muscle fatigué une récupération fonctionnelle plus rapide qu'à l'état normal*. La question s'est posée de savoir quelle était la partie active de la glande surrénale : s'agit-il de l'adrénaline, produite par la substance médullaire ? S'agit-il au contraire de la substance corticale ? Les travaux des physiologistes ont donné des résultats assez contradictoires.

Parmi les recherches les plus anciennes, signalons celles de Olivier, de Schafer, qui trouvent que l'extrait de capsule surrénale prolonge la contraction des muscles asthénisés.

En 1904, Dessy et Grandis prouvent que l'extrait de glande surrénale renforce les contractions des muscles fatigués. Penella met en évidence la réapparition de la contraction dans un muscle fatigué sous l'influence d'une injection d'extrait surrénal.

De leur côté, Lapique et Nathan-Larrier, en étudiant l'action de l'adrénaline sur les muscles fatigués et en prenant la chronaxie de ces muscles, établissent que sous l'influence de l'adrénaline, la chronaxie diminue, alors qu'elle augmente par la fatigue. Cette diminution peut atteindre un point tel qu'elle dépasse même le chiffre normal.

Dans un travail plus récent, Obré comparant l'action de l'adrénaline et de l'extrait surrénal sur l'excitabilité musculaire, conclut au contraire que l'adrénaline n'a pas d'action favorable sur l'excitabilité musculaire, alors que l'extrait surrénal augmente cette excitabilité. Donc, l'action de l'extrait surrénal est due non pas à l'adrénaline mais à une substance née de la corticale surrénale. Cette conception est de nouveau mise en doute par des travaux plus récents encore, à savoir : les communications de Hauptfeld et de Ensi qui montrent que l'injection d'écorce surrénale n'a pas d'effet sur la puissance musculaire, et les travaux de Ferreira de Mira, publiés en 1926, qui tendent à établir que la substance médullaire possède la même activité que l'extrait total. Ces auteurs concluent à l'action de l'adrénaline et à l'inactivité de la corticale.

La question reste donc en suspens. Cependant une contribution importante à l'étude de ce problème est apportée par les résultats fournis par l'expérience thérapeutique. Il est incontestable, en effet, et nous l'avons observé avec une grande netteté chez un de nos malades, que l'adrénaline a une action sinon nulle, du moins extrêmement réduite dans la myasthénie, alors que l'extrait glandulaire total a une action extrêmement efficace et peut, dans certains cas, constituer une véritable médication d'urgence.

Reste à savoir quel est le mode d'action de l'extrait surrénal. Agit-il simplement par choc, comme pensait Sézary? C'est là une hypothèse qui est peu probable étant donné que l'on obtient incontestablement des effets supérieurs avec l'extrait de glandes surrénales qu'avec des extraits de n'importe quelle autre glande endocrine. Il

n'est donc pas possible d'éliminer une action *spécifique* de ce médicament.

L'action de l'extrait surrénal est-elle seulement vasomotrice ou l'extrait de glande a-t-il une action directe sur le métabolisme musculaire? Les travaux de Ferreira de Mira concluent à une action exclusive de vaso-dilatation, phénomène purement périphérique. Cet auteur prétend qu'avec l'histamine il aurait obtenu des faits analogues.

La rapidité d'action de l'extrait surrénal serait en faveur de cette hypothèse, *mais la prolongation de cette action nous semble au contraire plutôt en faveur d'un mode d'action antitoxique.*

D'ailleurs chez une de nos malades, nous avons pratiqué une injection de 20 cgr. d'extrait surrénal et nous avons étudié les variations du pouls, de la T.A. et de l'indice oscillométrique. Nous n'avons pas observé des modifications vasculaires très considérables. Nous croyons donc que l'extrait surrénal agit beaucoup plus par un processus biologique ayant pour effet de rendre inoffensif le produit du travail musculaire que par une simple excitation des nerfs vasomoteurs.

Cette thérapeutique par l'extrait surrénal a été employée pour la première fois par Landouzy, qui traita un malade pendant 14 jours avec de la poudre surrénale; en premier lieu il constata une amélioration qui fut bientôt suivie d'une aggravation des symptômes.

Les travaux ultérieurs de Dufour et Rogues de Fursac, Raymond et Sicard, Claude et Vincent, Armand Delille et Vincent, Sézary, P. Marie et Bouttier, s'accordent à mettre au premier plan l'opothérapie surrénale dans le traitement de la myasthénie et la considère même comme une médication d'urgence.

Ces auteurs ont de leur côté constaté l'inactivité de l'adrénaline, alors que l'extrait surrénal total donnait les meilleurs résultats. Aussi concluent-ils au rôle de la corticale surrénale.

Parmi les *voies d'introduction*, nous croyons que la voie hypodermique est certainement celle qui est préférable. Il y a lieu d'employer des hyperextraits injectables à des doses de 0 gr. 10 par injection. Nous rappellerons ici que chez plusieurs de nos malades nous avons observé quelques *troubles consécutifs aux injections d'extrait surrénal*. Ces troubles étaient essentiellement constitués par de la pâleur, une tendance aux syncopes, une augmentation immédiate des phénomènes de fatigue. C'est en somme un véritable état de choc s'accompagnant de sensations subjectives pénibles mais ne déterminant pas, comme nous l'avons remarqué, de modifications notables de l'état vasculaire du

sujet. Chez un de nos malades, nous avons essayé d'augmenter les doses d'extrait surrénal en espaçant les piqûres (2 ampoules à la fois, soit 20 cgr. en une seule injection). Avec cette dose, les accidents de choc ont été extrêmement marqués et nous avons été obligé de renoncer à cette thérapeutique massive et de reprendre *l'emploi de petites doses répétées*. Nous avons ainsi atteint dans les formes les plus graves, des doses d'extrait surrénal au taux de 40 ctgr. par jour en 4 injections. Nous avons pu maintenir cette dose pendant des mois sans observer ni phénomène d'accoutumance ni aucun trouble sérieux. Lorsque la myasthénie s'est améliorée, nous avons baissé les doses à 30, puis 20 ctgr. d'extrait surrénal. Nous croyons qu'il y a lieu de *poursuivre longtemps* cette médication jusqu'à disparition complète des phénomènes myasthéniques.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Oudr., dessinateur, âgé de 39 ans, entre à la clinique de la Salpêtrière le 15 octobre 1927 pour une asthénie générale, des troubles oculaires et de la gêne de la parole et de la déglutition.

Le début des accidents remontait à juillet 1927, mais auparavant, en juillet 1925, le malade avait présenté un accident oculaire caractérisé par une *diplopie* passagère qui avait duré quelques semaines, intermittente, surtout nette à la fin de la journée, s'accompagnant d'un ptosis prédominant à la paupière gauche. Le malade était obligé de porter un verre noir devant l'œil gauche pour supprimer la vision double. Un médecin qui l'avait examiné alors avait pensé à une *affection syphilitique* et lui avait fait une injection de noversenobenzol. On avait soulevé également l'hypothèse d'une *encéphalite épidémique*, mais à aucun moment le malade n'avait présenté de fièvre, ni de somnolence, ni d'algies; il continuait ses occupations habituelles sans éprouver d'autre fatigue et la diplopie finit par disparaître.

En juillet 1927 la diplopie reparaît et la chute des paupières, d'abord localisée à droite, devient bientôt bilatérale. Un ophtalmologiste fait 4 injections d'oxymuth.

Par la suite, au début de septembre 1927, apparaît une *faiblesse* dans les membres inférieurs qui fait instituer un traitement électrique. Malgré ce traitement, la faiblesse s'accroît, envahit bientôt les membres supérieurs et les muscles du tronc.

A partir du 10 octobre le malade présente d'autres phénomènes :

Ce sont d'abord des *troubles de la parole* : la voix est nasonnée, faible ; la fatigue survient vite au cours d'une conversation un peu longue.

Puis des *troubles de la déglutition* caractérisés surtout par le rejet des liquides par le nez.

La mastication s'accompagne d'une faiblesse rapide. Il n'y a pas d'hyper-salivation; pas non plus de crises de suffocation ni de palpitations.

Enfin, le malade présente des *troubles génitaux* sur lesquels il attire volontiers l'attention et qui sont caractérisés à cette époque par des érections nocturnes complètes, survenant plusieurs fois dans la nuit, s'accompagnant de rêves érotiques et suivies de plusieurs éjaculations par nuit. Ces crises de priapisme surviennent à des intervalles de 2 ou 3 jours. Au moment de l'éjaculation, le malade ressent une sensation pénible de constriction au niveau de la nuque ; le lendemain il se réveille avec une fatigue beaucoup plus marquée que la veille.

Le premier examen clinique a été pratiqué le 15 octobre 1927. Parmi les troubles neurologiques constatés, on note au premier plan des paralysies oculopalpérales.

Le ptosis est bilatéral, un peu plus marqué à droite qu'à gauche. Les paupières tombent jusqu'au bord supérieur des pupilles ; le malade n'est pas obligé de renverser la tête en arrière pour regarder au loin. Le relèvement volontaire de la paupière n'est qu'à peine ébauché. L'occlusion simultanée des deux yeux est facile ; l'occlusion isolée de chaque œil est possible ; cependant la force des orbiculaires est nettement diminuée.

L'étude de la motilité des globes oculaires révèle une *ophtalmoplégie externe* bilatérale mais asymétrique : alors qu'elle est complète à gauche, elle est incomplète à droite où les mouvements volontaires de verticalité et de latéralité sont ébauchés. Il ne s'agit pas de paralysie de fonction puisque dans les tentatives de regard latéral en haut et en bas, les globes perdent leur paralysie et il en résulte de la diplopie. La convergence n'est qu'à peine ébauchée.

La musculature intrinsèque semble indemne.

Les pupilles sont égales, régulières, les réflexes pupillaires à la lumière et à l'accommodation sont conservés, mais la vision de loin est gênée alors que la vision de près est restée bonne.

Le réflexe cornéen existe des deux côtés.

Enfin et surtout toutes ces manifestations oculaires sont *variables en intensité d'un moment à l'autre de la journée et d'un jour à l'autre*.

Le malade insiste sur le fait qu'à certains jours l'œil droit est plus fatigué que le gauche, et d'autres jours c'est l'inverse. Il a constaté également qu'il lui suffisait de faire un effort musculaire quelconque : marche un peu prolongée, soulever plusieurs fois un objet, mastication prolongée, pour constater une accentuation de ces troubles oculaires. C'est ce phénomène qu'illustrent les deux photographies que nous publions dans ce travail.

La face. — La motilité des muscles peauciers de la face est à peu près conservée, mais il existe une diminution de la force de leur contraction.

La physionomie du malade est assez modifiée : c'est un *facies atone*, sans expression, rappelant le facies des myopathes avec prédominance des symptômes paralytiques sur l'hémiface droite. La parésie porte aussi sur l'orbiculaire des paupières et sur les muscles des lèvres, rendant impossible le sifflement.

Les réflexes naso-palpébral et oculo-palpébral existent mais sont un peu diminués.

Au niveau des muscles masticateurs on constate que la force est un peu diminuée et surtout qu'il existe une *fatigabilité au cours des repas*. Le malade est obligé de manger lentement. Il n'existe pas d'atrophie des masséters. Le réflexe massétérein est conservé.

La langue a aussi à peu près conservé sa motilité. Il n'y a pas d'atrophie, pas de secousses fibrillaires.

A noter des lésions de glossite exfoliatrice.

Le voile du palais se relève incomplètement : il n'y a pas d'asymétrie, le réflexe du voile est conservé ; le réflexe pharyngé est aussi conservé.

Ces parésies labio-glosso-pharyngées expliquent les *troubles de la parole* qui est faible, nasonnée, entrecoupée de pauses fréquentes, surtout lorsque le malade parle depuis un certain temps ; la voix devient alors de plus en plus difficile ; finalement il y a aphonie complète. Une épreuve met bien en évidence cette fatigabilité de la parole : c'est celle qui consiste à faire compter

à haute voix, régulièrement, en espaçant les chiffres d'une seconde environ. A son entrée, le malade atteignait péniblement le chiffre 11 et ne pouvait aller plus loin.

Les troubles de la déglutition et de la mastication n'apparaissent qu'à la fin des repas et se caractérisent par le rejet des liquides par le nez. L'engouement est plus rare.

L'audition est normale des deux côtés ; il n'y a pas de bourdonnements d'oreilles.

Un examen labyrinthique pratiqué montre que la réaction calorique était caractérisée par de très petites oscillations des globes oculaires en rapport vraisemblablement avec la paralysie des muscles moteurs des globes oculaires.

Du côté des membres on note d'abord et surtout la même asthénie que du côté des groupes musculaires des nerfs crâniens. Cette fatigue est peu marquée le matin au réveil ; elle est surtout intense le soir.

Les repas sont suivis immédiatement d'une augmentation considérable de la fatigue. Le malade est obligé de rester étendu pendant un quart d'heure à une demi-heure, sans faire le moindre mouvement. Ultérieurement il se sent beaucoup mieux et même il devient capable d'efforts musculaires plus considérables qu'à jeun.

L'examen clinique des territoires spinaux révèle une *diminution globale de la force musculaire*.

Aux membres inférieurs, la marche est possible mais la fatigue est rapide ; le malade est obligé de s'arrêter tous les 200 mètres environ ; après un court repos il peut reprendre sa marche, mais il est obligé de s'arrêter de nouveau du fait du fléchissement de ses jambes.

Ainsi, au cours d'une marche prolongée, les arrêts deviennent de plus en plus fréquents. Il n'existe pas de sensation de vertige, ni de titubation. *Au repos la force musculaire semble à peine diminuée.* Cette diminution porte surtout sur les raccourcisseurs. On augmente rapidement la parésie en faisant faire au malade des efforts prolongés.

Aux membres supérieurs, la diminution de la force musculaire est retrouvée au niveau des divers segments. Le malade est même gêné pour écrire et si l'on insiste l'écriture devient rapidement impossible. La même parésie se retrouve aux muscles du cou, de la nuque et du tronc. Le malade étant couché ne soulève qu'avec peine la tête du plan du lit et ne peut s'asseoir les bras croisés.

En aucun point il n'existe d'atrophie musculaire ni de fibrillations musculaires. Le tonus musculaire est normal ; les réflexes de posture existent, ils sont même un peu vifs.

Les réflexes tendineux : médio - pubien, rotulien, tibio - fémoral, péronéo-fémoral, achilléen, sont tous normaux et même peut-être un peu vifs.

Aux membres supérieurs les réflexes stylo-radial, cubito-pronateur et tricipital sont également normaux. Il n'existe pas d'asymétrie d'un côté par rapport à l'autre.

Les réflexes cutanés sont également conservés ; le réflexe cutané plantaire se fait en flexion. Les réflexes crémastériens sont faibles, le réflexe dartoïque est net, le réflexe cutané-abdominal supérieur, le moyen et l'inférieur sont

conservés à gauche et à droite On ne retrouve pas de réflexes d'automatisme médullaire ; pas non plus de troubles de la coordination des mouvements.

L'étude de la sensibilité à tous les modes montre que celle-ci n'est pas touchée.

Il n'existe pas de troubles des sphincters ; les mictions sont normales ; à peine note-t-on une légère tendance à la constipation.

Les troubles cardio-respiratoires sont aussi peu marqués. Il existe un certain degré de *tachycardie* (84 pulsations à la minute), mais cette tachycardie ne s'exagère pas par crises. Il n'y a pas d'arythmie ni de sensations subjectives de palpitations. Le réflexe oculo-cardiaque est nul. Avant compression on trouve 85 pulsations à la minute et après compression 84. Le rythme de la respiration est régulier à 24 respirations à la minute, mais il y a accélération lors de la fatigue.

A son entrée il n'existe pas de crise de suffocation, la respiration est surtout abdominale, le malade déclare avoir lui-même constaté de la gêne de la respiration thoracique et la diminution de l'amplitude thoracique. Rien d'anormal à l'auscultation du cœur et des poumons. La T.A. est de 17-12. Pas de troubles psychiques si ce n'est une certaine tendance à la dépression qu'explique la parfaite conscience qu'a le malade de son état.

Il n'existait cliniquement aucun trouble endocrinien, ni du côté des glandes surrénales, ni du côté du corps thyroïde.

Un certain nombre d'examens spéciaux ont été pratiqués dès son entrée dans le service.

Examen des urines :

Pas de polyurie ;

Le taux d'urée par litre était de 16 gr. 25 ;

Le taux de la creatinine : 1 gr. 33 ;

Pas d'albumine.

Au cours d'un examen on avait trouvé une quantité de sucre de 1 gr. 40 par litre. Au cours d'examens ultérieurs, la glycosurie n'a pas été retrouvée.

Un examen hématologique pratiqué alors a montré :

Globules rouges : 4.080.000.

Globules blancs : 7.000

Hémoglobine : 80 %.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles, 71 ;

Eosinophiles, 5 ;

Monocytes, grands et moyens, 16 ;

Lymphocytes, 8.

Les recherches étiologiques que l'on a pratiquées ont été à peu près complètement négatives.

On ne retrouve pas chez ce sujet d'antécédents syphilitiques nets ; d'ailleurs le Wassermann dans le sang est négatif. Pas d'antécédents diphtériques. L'examen des sécrétions du pharynx et du cavum a été négatif.

Pas de vers intestinaux, même après administration de vermifuge (thymol et extrait éthéré de fougère mâle).

L'examen microscopique des selles ne montre pas d'œufs de parasites.

On note seulement dans les antécédents deux blennorragies non suivies de complications et surtout des crises de *paludisme* survenues en octobre 1917, dès le retour en France du malade qui avait combattu à l'armée d'Orient. Ces crises surviennent d'abord tous les 2 ou 3 jours, puis sont de plus en plus espacées ; on retrouve dans le sang le *plasmodium vivax*. Le malade a séjourné pendant six mois dans un hôpital de paludéens, à Issy-les-Moulineaux, où il a été traité par la quinine. La guérison définitive a été confirmée par l'Institut Pasteur. Des examens hématologiques répétés deux fois par semaine pendant six mois se sont montrés négatifs ; un nouvel examen dans le service n'a pas montré d'hématozoaires.

Dès son entrée à l'hôpital, le malade a été soumis à un double *traitement par l'extrait total de surrénale* Choay en injections sous-cutanées (d'abord 2 ampoules, puis 3 ampoules de 10 centigrammes chaque jour) et par la *strychnine* (1 milligramme par jour en granules).

A la suite de ce traitement, l'amélioration a été nette et rapide ; le malade devient vite capable de soulever la tête sur l'oreiller et de s'asseoir sur son lit sans l'aide des mains ; la marche plus facile et moins fatigante ; la mastication, la déglutition et les troubles de la voix s'améliorent ; la voix est plus facile, moins voilée, moins nasonnée. Le ptosis diminue mais la motilité des globes oculaires ne se modifie guère.

A deux reprises le traitement a été suspendu.

A la fin de *novembre 1927*, on a supprimé l'extrait surrénal en continuant la strychnine : deux jours après les manifestations myasthéniques s'intensifiaient. La voix myasthénique redevenait typique : le malade ne pouvait articuler plusieurs mots de suite ; l'aphonie était presque immédiate et le malade ne pouvait que chuchoter les mots et encore en faisant effort.

On a noté alors qu'il ne fallait pas que ces troubles soient dus à la dyspnée, car en faisant inspirer profondément le malade après chaque mot, l'aphonie persistait aussi nette. Seul le repos permettait au malade d'articuler à nouveau quelques mots, puis l'aphonie réapparaissait.

En même temps la mastication et la déglutition étaient lentes et pénibles ; le ptosis bilatéral était plus prononcé, l'asthénie généralisée, le malade restait affalé sur sa chaise.

Une injection d'extrait surrénal pratiquée aussitôt, pour ainsi dire d'urgence, modifia rapidement l'état du malade. Au bout d'une heure il se sentait mieux, pouvait se lever ; la parole était moins faible et plus facile. Il pouvait faire une longue lecture avant que réapparaissent les caractères de la voix myasthénique. D'autre part, le ptosis était rapidement modifié.

Vers le *15 décembre*, deuxième arrêt du traitement, suppression de l'extrait surrénal et de la strychnine. L'état reste stationnaire pendant huit jours, mais le 22 décembre la voix myasthénique est plus nette. Le malade devient vite aphone après avoir prononcé quelques mots. Il a de grandes difficultés pour

boire et manger ; le ptosis et l'asthénie s'accroissent. Par moment même la fatigue est telle que le malade se sent tout près d'avoir une syncope.

Des injections sous-cutanées de strychnine d'un milligramme sont pratiquées les 23, 24 et 25 décembre, sans aucun effet sur les manifestations myasthéniques.

Le 26 décembre on pratique une injection sous-cutanée de 20 centigrammes d'extrait surrénal. Au bout d'une heure le malade se sent mieux, peut se lever. L'action est nette et rapide sur les troubles de la voix et de la déglutition. L'amélioration s'accroît encore par la suite, les injections d'extrait surrénal étant continuées à raison de 0 gr. 30 par jour. On cesse la strychnine.

En même temps, étant donné les antécédents de paludisme qu'avait présentés le malade, on institue un traitement par la quinine, 0 gr. 20 en injections quotidiennes. Ce traitement semble avoir agi surtout sur les troubles oculaires en diminuant puis en faisant disparaître la diplopie.

Au début de janvier 1928 l'état était le suivant :

Le ptosis restait modéré, l'ophtalmoplégie externe était à peu près complète : c'est à peine si l'on pouvait constater une ébauche d'un mouvement de verticalité et de latéralité des yeux. Il n'existait pas de parallélisme entre les mouvements des deux yeux.

La mastication et la déglutition n'étaient gênées qu'après un certain nombre de mouvements.

La voie était faible et nasonnée, mais le malade pouvait cependant converser pendant une heure ou deux sans présenter d'aphonie.

La marche était possible sans trop de difficulté.

On notait, enfin, une forte diminution du réflexe cochléopalpébral, surtout du côté gauche où il était sensiblement aboli.

A partir de janvier 1928 l'amélioration s'est poursuivie régulière et progressive.

Un examen ophtalmologique pratiqué le 5 mars 1928 donnait les renseignements suivants : acuité visuelle normale, O.D. comme O.G.

Pupilles égales, régulières, réagissant bien à la lumière et à l'accommodation.

Motilité : il existe alors une ébauche de mouvement des globes oculaires dans toutes les directions, tantôt à l'œil droit, tantôt à l'œil gauche.

Il persiste une paralysie du releveur et de l'orbiculaire. Il semble que la paralysie de l'accommodation ait disparu.

Le fond d'œil est normal.

Un dosage de la créatinine dans l'urine fut pratiqué le 13 février et montra un taux de 2 gr. 40.

Un dosage de calcium dans le sang, pratiqué le 02 février 1928 au Laboratoire de chimie de la Clinique chirurgicale de la Salpêtrière, donne un chiffre de 0 gr. 72 pour mille (sur sang total).

Le 21 mars, on renouvelle la recherche des parasites dans les selles; elle est de nouveau négative.

Au cours du mois de mars se place un accident infectieux d'allure grippale qui aggrave considérablement les symptômes myasthéniques. Pendant 4 ou 5

jours le malade présente de la température; il a une impression de constriction thoracique intense; des douleurs à la déglutition de la dysphagie. Bientôt surviennent des accès de dyspnée surtout nocturnes, dès que le malade est allongé. Il est par suite obligé de passer ses nuits assis dans son lit.

Ces accès de dyspnée sont suivis d'une expectoration glaireuse; le malade ne cesse de rejeter une sorte de liquide blanchâtre et filant qui encombre ses voies respiratoires.

Les efforts pour cracher sont bientôt impossibles; ces crises surviennent pendant 4 ou 5 nuits de suite. La dyspnée atteint à un certain moment une telle intensité que l'on prit à côté du malade tout ce qu'il faut pour lui donner des inhalations d'oxygène.

A cette période l'asthénie est extrême, les troubles oculaires encore plus marqués. Quant aux troubles génitaux ils ont atteint alors leur maximum.

Le traitement de cette sorte de poussée paroxystique a consisté en l'augmentation des injections d'extrait surrénal. On est arrivé à en pratiquer jusqu'à 4 injections par jour, de 10 centigrammes chacune.

C'est à la suite de cette intensification du traitement par l'extrait surrénal qu'il nous a été donné de constater *des troubles produits par chacune des injections*.

Dès que la piqûre était pratiquée, le malade devenait pâle; sa respiration s'accélérait et devenait superficielle.

A un certain moment, au lieu de pratiquer chaque jour 4 injections de 10 centigrammes, on a essayé de ne pratiquer que 2 injections de 20 centigrammes. Le malade présentait alors après chaque injection des accidents graves avec tendance syncopale qui ont nécessité la suspension de cette méthode.

Dans les minutes qui suivaient l'injection d'extrait surrénal, l'asthénie était plus marquée et se prolongeait pendant 20 minutes, une demi-heure au maximum; puis le malade se sentait mieux et bénéficiait alors pleinement de l'action de la médication.

Un *examen radiographique* du thorax a été pratiqué et n'a pas montré d'ombre thymique anormale ni de déformations osseuses vertébrales ou autres.

Après le mois de *mars 1928*, époque à laquelle les accidents d'asthénie ont atteint leur maximum, l'état du malade est allé régulièrement en **s'améliorant** jusqu'au mois d'octobre 1928.

Une série d'examens ont permis de suivre l'évolution des *troubles oculaires* :

Le 23 mai, on notait que les troubles oculo-moteurs persistaient du **même** type mais qu'ils paraissaient en voie d'amélioration.

Le 21 août l'examen ophtalmologique signale :

Absence de paralysie de l'accommodation, mais les mouvements d'élévation et d'abaissement des globes oculaires sont encore limités. Le champ d'excursion du droit interne droit est revenu en grande partie, celui du droit interne gauche est encore très limité; il fonctionne presque normalement dans la convergence; l'abduction dans les 2 côtés est limitée. Il existe une diplopie minime dans le regard à gauche, traduisant une paralysie du droit externe gauche, la diplopie existant seulement dans le regard à gauche s'explique par le retour de la motilité du droit interne droit. Il n'existe pas de diplopie dans

le regard à droite, bien que le droit externe droit soit paralysé, le droit interne gauche l'étant parallèlement. Les pupilles réagissent bien à la lumière et à la distance.

Enfin, quelques examens complémentaires ont été pratiqués entre le mois de mars et le mois d'octobre.

A noter : étude du *métabolisme basal* qui montre une diminution de 3 % de la normale.

L'*inscription du réflexe oculo-cardiaque et du réflexe solaire* pratiquée par le Docteur Largeau dans le service du Docteur Laignel-Lavastine à la Pitié qui, le 17 mai, montre : un réflexe oculo-cardiaque exagéré, le pouls passant de 20 pulsations à 12 au quart de minute par compression des globes oculaires, Le réflexe solaire était presque nul.

L'*étude du pH. et de la réserve alcaline* a été pratiquée avant et après fatigue. Elle n'a pas révélé de modifications notables de ces deux éléments. Avant fatigue le pH. sanguin était de 7,41 ; il était de 7,46 après fatigue. La réserve alcaline avant fatigue était de 66 (CO² total) et 62,8 réserve alcaline vraie (CO² des bicarbonates) ; après fatigue elle était de 68 (CO² total) et 65 réserve alcaline vraie (CO² des bicarbonates).

Le traitement suivi par le malade pendant la période qui va d'avril à octobre 1928 a été le suivant :

Jusqu'au 25 avril il a reçu chaque jour 40 cgr d'extrait surrénal par injection sous-cutanée.

Du 26 au 28 avril on cesse l'extrait surrénal pour pratiquer chaque jour deux injections de 10 cgr. d'extrait thymique. L'action de ce traitement est nulle ; les troubles myasthéniques s'accroissent. On cesse rapidement les injections d'extrait thymique pour revenir à l'extrait surrénal, en reprenant 40 cgr. par jour jusqu'au 1^{er} juillet.

Au 1^{er} juillet on descend à 3 cgr. jusqu'au 6 septembre.

On diminue alors la dose d'extrait surrénal à 20 cgr. C'est cette dose que le malade continue encore à recevoir chaque jour.

Enfin on a adjoint au traitement par l'extrait surrénal, un traitement par l'ingestion quotidienne de 100 grammes de foie de veau suivant la méthode de Whipple, qui semble avoir constitué un utile adjuvant.

Un dernier examen clinique est pratiqué le 15 octobre 1928.

L'état du malade est devenu très satisfaisant. La fatigue est beaucoup moins marquée, mais existe encore. Les mouvements d'élévation des membres inférieurs sont difficiles, le malade a du mal à se mettre au lit.

L'*examen des yeux* montre un léger ptosis bilatéral

L'étude des mouvements des globes oculaires révèle : les mouvements vers le haut sont considérablement limités au maximum d'excursion, l'œil gauche reste très fixe alors que le droit se met en strabisme interne et présente des secousses nystagmiformes ; le regard vers le bas est moins limité. Le regard latéral droit révèle une limitation plus marquée des mouvements de l'œil gauche que de l'œil droit. Il en est de même dans le regard latéral gauche. La convergence s'amorce convenablement. Si l'on fait pratiquer au malade des

mouvements de convergence successifs on observe que celle-ci devient de plus en plus limitée et que les deux yeux sont bientôt animés de *secousses convergentes*, montrant bien que la musculature externe ne peut tenir, longtemps, la convergence. La diplopie persiste toujours à grande distance mais n'apparaît que lorsque le malade fixe longtemps un objet ; elle n'existe pas au réveil et ne se révèle qu'au cours de la journée. L'examen de la musculature interne de l'œil montre que l'accommodation à la distance et à la lumière se produit normalement. Le réflexe cornéen est très vif ; le réflexe oculo-palpébral est net.

La face a retrouvé en grande partie sa motilité ; il ne persiste qu'un léger degré d'atonie. Le malade se plaint de ressentir à certains moments une sorte de constriction pénible de l'hémiface gauche.

Il n'existe plus de fatigue aux mouvements de *mastication*. La langue a un aspect normal et sa mobilité est bonne ; elle n'est pas atrophiée ; les mouvements du voile du palais sont maintenant normaux. Le réflexe du voile et le réflexe pharyngien sont conservés.

La parole ne présente pas de modifications notables ; cependant si l'on demande au malade de compter d'une manière régulière de 1 à 300, on observe les modifications suivantes :

Au début l'intensité, la tonalité et le débit de la parole sont absolument normaux. On observe seulement un léger degré de congestion de la face qui est ultérieurement suivie d'une phase de pâleur ; bientôt, progressivement, le malade reprend le masque myasthénique qu'il avait à son entrée, on observe de même que le ptosis s'accroît, la parole elle-même reprend le timbre myasthénique. Entre les chiffres 300 et 350 le malade redevient presque aphone et se déclare très fatigué.

L'audition est bonne.

La marche est facile, le malade est capable de faire sans se reposer 110 pas en allant, puis ensuite seulement 70.

La force musculaire reste diminuée aux membres inférieurs au niveau des raccourcissements ; elle est absolument normale sur les extenseurs.

Il ne semble pas qu'il existe de modification du tonus musculaire ; peut-être un léger degré d'hypotonie à l'épreuve du ballotement du pied.

On ne constate pas d'atrophie musculaire ni de secousses fibrillaires.

L'étude de la synergie des mouvements montre que celle-ci est parfaitement normale.

L'examen des réflexes montre que les réflexes rotuliens, tibio-fémoral postérieur, péronéo-fémoral postérieur, achilléen sont toujours un peu vifs comme ils l'étaient à l'entrée du malade dans le service il y a un an. Le réflexe cutané plantaire se fait toujours en flexion. Le réflexe crémasterien est devenu très net ; il en est de même des réflexes cutanés abdominaux.

Au niveau des membres supérieurs, la force musculaire est encore globalement diminuée, surtout si on demande au malade de faire une série d'efforts assez rapprochés. On constate alors que la diminution des forces s'accroît à la suite de chaque mouvement.

Les réflexes du membre supérieur : radial, cubito-pronateur et tricipital sont toujours un peu vifs.

Il n'existe aucun trouble de la sensibilité à aucun mode.

Le réflexe oculo-cardiaque montre une diminution de 3 pulsations à la minute par compression des globes oculaires (67-64). Il n'existe plus de tachycardie au repos, mais elle réapparaît à l'effort.

Une numération globulaire est pratiquée de nouveau et donne la formule suivante :

Globules rouges, 5.500.000 ;

Globules blancs, 5.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	50 %
Polynucléaires éosinophiles	6 »
Grands mononucléaires.	4 »
Moyens mononucléaires	10 »
Lymphocytes.	30 »

ETUDE DES RÉACTIONS ÉLECTRIQUES.

Un premier examen a été pratiqué le 28 octobre 1927 et a montré une réaction myasthénique dans le territoire du sciatique poplité externe des deux côtés et à un moindre degré dans le sciatique poplité interne. Dans les 2 cuisses, réaction sensiblement normale.

Les réactions électriques classiques sont sensiblement normales dans la face et les membres supérieurs, sauf une très légère lenteur dans les interosseux à droite et à gauche.

Un second examen est pratiqué le 2 novembre 1927. Cet examen a porté sur les muscles suivants (à droite et à gauche) :

Frontal, orbiculaire des paupières, canin et houppe du menton;

Cou : sterno-cleido-mastoïdien ;

Tronc : pectoraux et trapèze ;

Membre supérieur : deltoïde, biceps, extenseurs et fléchisseur commun.

On constate seulement au niveau du sterno-cleido-mastoïdien droit et gauche, au niveau du deltoïde gauche, au niveau du fléchisseur commun gauche et du faisceau supérieur du triceps gauche, une réaction d'épuisement assez nette au faradique, moins nette au galvanique.

Pas d'autre modification de l'excitabilité de ces muscles.

Nous avons vu ailleurs, en détail, les résultats fournis par l'étude :
de la *chronaxie* ;

des courbes *électromyographiques* chez ce malade.

De même nous avons analysé en détails les courbes fournies par l'étude des tests pharmacodynamiques chargés d'interroger le système vago-sympathique.

OBSERVATION II

Arn., 56 ans : exerçant la profession d'électricien, entre à la Clinique neurologique de la Salpêtrière le 2 septembre 1927.

Les premiers troubles remontent à janvier 1927. Il s'est alors senti fatigué, gêné dans son travail, au bout de quelques jours il est obligé de s'arrêter. En même temps il constate qu'il a tendance à prolonger le sommeil du matin. Cet état persiste jusqu'au début du mois de mai 1927. C'est alors que brusquement, un matin, il constate la *chute de sa paupière droite*. En même temps il se plaint d'une *baisse de la vue*, trouble constant mais plus marqué après les repas ou après la moindre fatigue. Il pouvait encore lire, mais au bout de quelques minutes les lettres se mélangeaient, sautaient d'une ligne à l'autre et il était d'ailleurs obligé de s'arrêter. Ce ptosis n'a été que transitoire.

Cependant à partir de cette époque, la fatigabilité s'exagère, devient intense au moindre effort et il s'installe d'une manière générale une *asthénie* avec parésie des muscles de la plupart des territoires des nerfs crâniens et rachidiens. Il est à noter que cette asthénie était moins intense aux membres inférieurs; le malade était encore capable de faire quelques pas à condition d'avoir quelqu'un près de lui pour le soutenir et même il lui était possible de remonter seul, péniblement, dans le lit.

En même temps, la déglutition devenait difficile, le malade avait l'impression que sa mâchoire était tombante et, au cours de la déglutition, les aliments refluaient par le nez ou bien avalés de travers, ils déterminaient par leur entrée dans les voies respiratoires de vives quintes de toux, qui contribuaient encore à augmenter l'asthénie. Il y a lieu d'insister sur l'importance de ces troubles de la déglutition.

Quant à l'évolution générale de l'affection. A partir du jour où le sujet a pu avaler normalement les aliments, il a ressenti une sensation de bien-être après les repas, ses forces sont revenues et à partir de ce moment il a eu l'impression qu'il pouvait guérir.

Ces troubles de la déglutition ont été à un moment si intense et ont entraîné un tel degré de dénutrition que pendant un séjour que le malade a fait à l'hôpital Lariboisière, avant d'entrer à l'hospice de la Salpêtrière, il a été nécessaire de le traiter pendant 20 jours consécutifs par du sérum glucosé en goutte-à-goutte rectal.

A côté des troubles oculaires et des troubles de la déglutition, il faut faire une place importante aux troubles génitaux. Ceux-ci sont apparus précocement. C'est dès la fin du mois d'avril 1927, avant l'apparition du ptosis que le malade a commencé à se plaindre d'érections fréquentes, deux ou trois par nuit, prolongées, qui troublaient son sommeil et étaient toujours suivies d'éjaculations qui le laissaient très fatigué le lendemain matin. Cet état de priapisme s'accompagnait de rêves érotiques. Pendant la période où l'asthénie a été à son maximum, ces crises d'érections sont survenues avec une plus grande fréquence, tous les deux ou trois jours environ. Ultérieurement elles se sont espacées au fur et à mesure que se poursuivait l'amélioration des autres troubles morbides.

Notons également de légers troubles recto-vésicaux. Le malade avait de la peine pour uriner et restait souvent cinq minutes avant d'y arriver. La constipation était également notable et il était obligé de prendre des pilules pour aller à la selle.

Examen clinique, 2 septembre 1972. — Le malade se présentait alors dans un état d'*asthénie* tel qu'il était incapable de prendre lui-même son urinal sur la planche du lit. Il se plaignait d'une sensation de fatigue dans la région de la nuque plus marquée à la fin de la journée et qui l'obligeait à fermer les yeux. Si on lui commandait de lire, les bras retombaient lourdement et ne pouvaient même pas supporter le poids du livre ou du journal. Cette fatigue était beaucoup plus intense après les repas, durait pendant deux ou trois heures pendant lesquelles il était incapable de faire le moindre mouvement, puis, après cette période d'exagération de la fatigue, venait une phase de bien-être, il se sentait alors plus de force qu'à jeun.

Les digestions étaient très pénibles, nécessitant des repas peu abondants ; pendant un temps le malade ne peut absorber que du lait.

L'*examen neurologique* révélait une série de troubles importants.

L'étude du fonctionnement des muscles moteurs de l'œil montrait un *ptosis* permanent des paupières, bilatéral, que le malade ne pouvait vaincre que momentanément. Ce ptosis, d'ailleurs s'il était permanent, variait à chaque instant dans son intensité, augmentait avec la fatigue, était plus accusé le soir.

D'autre part, il existait une *ophtalmoplégie externe bilatérale* : c'est à peine si l'on pouvait constater une ébauche de mouvement de latéralité des globes oculaires vers la gauche. Par contre il n'existait aucune atteinte de la musculature intrinsèque; les pupilles, égales, réagissaient bien à la lumière; les réflexes photomoteur et accommodateur étaient normaux. La vision était restée normale.

Les muscles de la face étaient dans un état d'*asthénie* et de *parésie*. On constatait en particulier l'absence de contraction des muscles frontaux, des orbiculaires des paupières, de la musculature des lèvres et des joues : le malade était gêné pour siffler et ne pouvait arriver à gonfler les joues.

Il résultait de cette atteinte de la musculature externe de l'œil et de la musculature de la face un *fasies* assez spécial, inexpressif, étonné, avec fixité du regard. La partie inférieure du massif facial était entièrement dépourvue de rides alors que le front présentait quelques plis transversaux qui contrastaient avec le ptosis et donnaient à la physionomie une expression à la fois étonnée et hébétée.

L'atteinte des muscles *masticateurs* étaient moindre. Leur force était à peu près conservée mais la fatigabilité survenait très vite au cours d'une mastication prolongée.

La langue avait conservé sa motilité; il n'y avait pas d'atrophie ni de secousses fibrillaires. *Le voile du palais* se relevait incomplètement et d'ailleurs *la voix* était un peu nasonnée. Le rejet des liquides par le nez objectivait cette parésie vélo-palatine.

Le réflexe du voile était cependant conservé ainsi que le réflexe nauséeux.

Les muscles du pharynx ne présentaient pas de parésie sauf momentanément au cours des crises de salivation qui s'accompagnaient d'impossibilité de déglutition.

Pas non plus de paralysie des cordes vocales.

Les territoires spinaux n'étaient pas indemnes.

L'atteinte des *muscles du cou et de la nuque* ne semblait pas très marquée au cours du premier examen. La force semblait conservée mais le malade pré-

tendait que par intermittences il ressentait une gêne notable pour tenir la tête droite.

Les muscles du tronc semblaient fonctionner normalement. Le malade pouvait s'asseoir seul, sans s'aider des membres supérieurs et résister convenablement à la poussée d'avant en arrière.

Du côté des *membres*, on notait une parésie des membres supérieurs prédominant à la racine scapulaire mais également nette au niveau des divers autres segments. Cette faiblesse semblait un peu plus marquée à gauche qu'à droite.

Les membres inférieurs étaient également touchés : surtout les muscles situés à la racine du membre et les muscles de la loge antéro-externe de la jambe dont l'atteinte déterminait une chute du pied en varus surtout nette à gauche.

Outre parésie, il y avait lieu de noter une *certaine hypotonie musculaire* révélée par la flaccidité des muscles et par le ballotement exagéré des extrémités.

Il n'existait aucune fibrillation musculaire ni aucune atrophie systématisée. L'examen clinique révélait seulement un amaigrissement général qui portait surtout sur le tissu cellulo-adipeux sous-cutané.

Au cours de ce premier examen il n'avait pas été noté de troubles respiratoires. On remarquait seulement une légère accélération du rythme cardiaque. Le pouls battait à 88.

Enfin l'examen neurologique le plus minutieux ne montrait *aucune modification des réflexes tendineux* ni aux membres inférieurs, ni supérieurs. Seul le réflexe achilléen gauche était très diminué mais non aboli. Quant aux réflexes cutanés ils n'étaient pas non plus troublés. Le réflexe plantaire se faisait en flexion des deux côtés. Les réflexes crémastériens étaient nets; les réflexes abdominaux faibles. Les réflexes de posture ne semblaient pas non plus modifiés; il n'existait pas de phénomènes d'automatisme médullaire.

Pas de troubles de la sensibilité subjective si ce n'est quelques bourdonnements d'oreilles.

Par ailleurs l'*examen viscéral* ne montrait rien d'anormal, ni au poumon, ni au cœur. La tension artérielle prise à l'appareil de Vaquez était de 11-7. Il n'existait pas de pigmentation cutanée anormale.

Le réflexe oculo-cardiaque donnait une réponse nulle. Aucune variation du rythme cardiaque par compression des globes oculaires.

L'*examen des urines* avait été pratiqué : la quantité d'urée était de 11 grammes 25 par litre. Le taux de la créatinine était de 0,56. Il n'existait ni sucre, ni albumine.

La recherche des *antécédents* ne révélait d'antécédents héréditaires notables.

Parmi les antécédents personnels on trouvait une *syphilis* avec accident primaire survenu 19 ans avant l'apparition de la myasthénie. Cette syphilis avait été traitée pendant des années; depuis 3 ans, la réaction de Wassermann, recherchée à plusieurs reprises dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien était négative. Cette syphilis semble avoir déterminé des troubles oculaires avant l'apparition des phénomènes myasthéniques.

En 1919 on a constaté un ptosis de l'œil gauche. En 1922 du strabisme : tous ces phénomènes auraient disparus après quelques semaines de traitement anti-syphilitique.

A côté de la syphilis on note l'*alcoolisme* à l'état aigu en 1922 où le malade absorbait de 5 à 6 litres de vin tous les jours.

Enfin, le *paludisme*, dont les premières manifestations datent de la campagne de Madagascar, en 1895, et qui pendant 10 ans a déterminé des accès de plus en plus espacés et qui maintenant ont complètement disparu.

Un certain nombre d'examen de spécialités ont été pratiqués.

On a fait un *examen hématologique* qui a donné les résultats suivants :

Absence d'hématozoaires;
Globules rouges, 3.000.000 ;
Globules blancs, 6.000 ;
Hémoglobine, 80 %.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles, 72 ;
Eosinophiles, 2 ;
Grands mononucléaires, 3 ;
Moyens mononucléaires, 11 ;
Lymphocytes, 12.

Examens des matières fécales :

Pas de vers intestinaux ;

Pas d'œufs de parasites à l'examen microscopique après absorption d'extrait éthéré de fougère mâle et purgation.

Examen ophtalmologique :

Acuité visuelle :	O.D. +2,50	V. 9/10
	O.G. +2	V. 10/10

Motilité :

Pupilles normales réagissent normalement à la lumière et à la distance;

Ophthalmoplégie externe complète à l'exception du droit externe gauche;

Conservation d'un léger mouvement de convergence surtout à gauche;

Examen vestibulaire : réactions vestibulaires sensiblement normales.

Evolution. — A son entrée, le malade est soumis au *traitement* par l'extrait surrénal total à doses quotidiennes de 0 gr. 10 pendant 15 jours, puis 0 gr. 20 pendant un mois, en injections intra-musculaires.

Dès octobre 1927 on notait une amélioration importante. Le malade était capable de se lever, pouvait descendre dans la cour. Les mouvements de latéralité des yeux étaient plus amples, surtout du côté gauche; l'ouverture des yeux plus facile.

Les crises de salivation devenaient moins fréquentes et moins abondantes ; elles finissaient même par disparaître complètement.

On continue le traitement pendant tout le mois de *novembre* en pratiquant 2 puis 3 injections par jour d'extrait surrénal de 0 gr. 10.

Au *début de décembre* on arrête pendant quelques jours l'opothérapie surrénale : l'amélioration persiste.

Un *nouvel examen clinique* est pratiqué le 2 *janvier 1928*. On note que malgré l'absence de traitement depuis un mois, l'amélioration se stabilise et même s'accroît.

L'*état général* est redevenu bon; le malade est capable de rester debout tout l'après-midi et même de se promener sans fatigue. La parole est à peu près normale, à peine nasonnée. La déglutition est correcte; l'hypersalivation a complètement disparu.

Du *côté des yeux*, disparition à peu près complète du ptosis; c'est à peine s'il persiste une légère chute de la paupière droite d'ailleurs réductible momentanément par la volonté.

Les mouvements de verticalité et surtout de latéralité des globes oculaires sont plus amples, surtout les mouvements de latéralité vers la droite de l'œil droit. Chaque œil est paralysé pour son propre compte. Lors des mouvements de latéralité le parallélisme des globes oculaires disparaît, les paralysies de globes oculaires étant inégales d'un côté à l'autre. Celles-ci varient d'ailleurs d'un jour à l'autre, quant à leur étendue et quant à leur siège.

A noter au niveau du membre supérieur droit une attitude spéciale de la main; les deux derniers doigts étant tombants, en particulier le 4^e ne pouvant être relevé.

Au niveau du membre supérieur gauche, pas d'attitude anormale de la main, mais diminution de la force musculaire des deux derniers doigts dans les mouvements d'extension.

On observe enfin quelques *troubles vasomoteurs et trophiques*. On a constaté à un certain moment de la pâleur des téguments des deux derniers doigts de la main gauche alors que les autres étaient un peu violacés. Les deux mains étaient froides et le malade ressentait nettement une sensation d'engourdissement des deux derniers doigts, surtout nette à la main droite.

L'étude du *réflexe oculo-cardiaque* montrait alors une variation de 6 pulsations par compression des globes oculaires; le pouls passant de 72 à 66 après compression.

Le *réflexe naso-palpébral* était conservé, le *cornéen* conservé, le *massétérin* très fort, le *cochléo-palpébral* existait également.

A partir de cet examen clinique l'*état du malade est allé en s'améliorant d'une manière régulière et progressive en dehors de toute thérapeutique*.

Un *nouvel examen des yeux* a été pratiqué le 5 *mars 1928*, il révélait alors :
Une acuité visuelle normale à l'œil droit comme au gauche ;

Pupilles normales :

Motilité :

O. D., strabisme divergent, mouvements d'élévation et abaissement du globe oculaire presque nuls, adduction légère.

O. G., le droit externe a un champ d'excursion à peu près normal; le droit supérieur et le droit interne n'ont qu'un champ d'excursion très limité et un peu d'adduction.

Fond de l'œil : normal à l'œil droit comme à l'œil gauche.

Le 13 février le dosage de la créatinine dans l'urine donne un chiffre de 1 gr. 20.

Examen des selles. La recherche des parasites le même jour se montre de nouveau négative.

Un nouvel examen clinique est pratiqué le 17 avril 1928.

Il est alors noté que l'amélioration est encore plus considérable surtout depuis les deux derniers mois : la fatigue est de moins en moins grande; le malade est capable de lire presque toute la journée. Il n'existe plus aucun trouble de la mastication, le malade mange même avec appétit. Cependant il persiste encore quelques crises de salivation, survenant surtout à la fin de la journée ou avant le sommeil. Pas de palpations.

Les érections et les rêves érotiques ont aussi disparu depuis 2 ou 3 mois. Depuis longtemps il n'existe plus de difficulté pour uriner, mais il persiste encore une légère tendance à la constipation.

L'amaigrissement a disparu, le malade a l'impression d'être revenu à son poids normal.

L'examen des yeux révèle la persistance de la paralysie de la musculature externe avec limitation de la plupart des mouvements. On constate de nouveau que ces troubles sont variables d'un jour à l'autre, mais dans l'ensemble l'amélioration est considérable.

L'examen neurologique par ailleurs ne révèle aucun autre trouble; les mouvements de mimique sont devenus normaux, il ne persiste qu'un léger ptosis qui modifie légèrement la physionomie du malade.

L'état général continue à s'améliorer dans les mois qui suivent. Rapidement le malade devient capable de rendre quelques services dans la salle, à partir du mois de mai. On le voit même aider les infirmiers à soulever les malades et se livrer au cours de la journée à des exercices fatigants.

En présence d'une telle amélioration, on autorise le malade à sortir de l'hôpital en juillet 1928 afin qu'il se repose quelque temps, puis reprenne son métier de dessinateur-électricien.

Nous avons eu depuis des nouvelles de notre malade, qui est maintenant dans un état de parfaite santé.

ETUDE DES RÉACTIONS ÉLECTRIQUES.

1° Recherche de la réaction myasthénique. — Elle a été pratiquée le 29 octobre 1927, c'est-à-dire à une époque où le malade était encore en pleine phase aiguë. On n'a pas noté qu'il exista de réaction myasthénique ni dans les muscles de la main droite, ni de la main gauche.

2° L'étude des variations de la chronaxie a été pratiquée ultérieurement, en mars et avril 1928, au service d'électrothérapie de la Salpêtrière, alors que l'affection était en voie d'amélioration.

Nous avons exposé les résultats de cette étude.

Ce malade était également un de ceux chez qui nous avons pratiqué une *étude électromyographique* des réflexes et des contractions musculaires volontaires.

OBSERVATION III

Log..., 39 ans, entre à la clinique de la Salpêtrière en septembre 1927.

Le début des troubles remonte à *juillet* 1921. La malade habitait alors en Louisiane. Elle ressentit à cette époque une faiblesse progressive des quatre membres, en même temps qu'un ptosis bilatéral et de la paresse des muscles masticateurs. Rapidement la malade était dans l'impossibilité d'ouvrir et de fermer les yeux et la faiblesse de la mâchoire était telle qu'elle avait à peine la force de mastiquer. Cet état ne s'était pas accompagné de fièvre.

Il est à noter qu'un mois avant le début de ces troubles nerveux, la malade a été prise d'une diarrhée très intense qui a duré une nuit seulement. C'est à la suite de cette diarrhée que la malade s'est sentie de plus en plus fatiguée, elle restait exténuée, les yeux fermés, elle conservait cependant sa conscience et savait à peu près ce qui se passait autour d'elle.

Examinée alors par divers médecins, elle a été successivement traitée pour des affections de l'estomac, du rein, du foie, etc., sans aucun succès, puis après 3 ou 4 mois d'évolution, tous les phénomènes morbides ont rétrogradé et elle est redevenue tout à fait normale.

En 1924, la malade se trouvait alors en France et souffrait d'une salpingite pour laquelle elle fut traitée à l'hôpital Beaujon et subit une hystérectomie totale dans le service du Docteur Cadenat. Les suites opératoires sont favorables, la malade reprend du poids et n'a à se plaindre que de bouffées de chaleur qu'elle soigne par des cachets d'extrait d'ovaire.

En août 1926 réapparaissent des symptômes d'asthénie : c'est un ptosis des paupières tantôt plus marqué à droite tantôt à gauche; une difficulté à ouvrir la bouche; une impression de fatigue générale.

Tous ces symptômes étaient déjà survenus lors de la première attaque en 1921 mais, cette fois-ci, il s'y ajoute un nouveau signe constitué par les modifications de la parole qui devient nasonnée. Ce nouveau trouble débute lentement, s'installe progressivement et va en s'accroissant chaque jour. Il est à remarquer que cette fois encore, une diarrhée profuse a précédé de quelques jours la crise d'asthénie.

C'est pour ces symptômes d'asthénie qui duraient depuis 14 mois que la malade a été admise à l'hôpital de la Salpêtrière.

L'étude des antécédents héréditaires nous apprend que son père est mort à 71 ans, la mère à 54 ans, dans un asile où elle était internée depuis 8 ans. Pas d'antécédents collatéraux : un frère âgé de 37 ans rhumatisant, et une sœur morte en bas-âge.

Rien à signaler non plus dans les antécédents personnels.

En 1908 la malade a été traitée pour un phlegmon de la région sus-hyoïdienne, elle a été réglée à 14 ans et toujours bien réglée.

En dehors donc des phénomènes d'asthénie, on ne retrouve que l'histoire de la salpingite et de l'hystérectomie subie en 1924.

Examen clinique.

A son entrée, c'était une malade asthénique, manquant de respiration, qui parlait en nasonnant, elle se plaignait de ne pouvoir cracher, et de ne pouvoir aller à la selle parce qu'elle n'avait pas la force de pousser.

L'examen neurologique montrait une diminution de la force segmentaire d'ailleurs beaucoup plus marquée aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs.

L'épreuve du dynamomètre permettait d'obtenir par des séries de contractions rapprochées : à la main droite les chiffres de 23-12 et 10 ; à la main gauche, les chiffres de 17-9 et 7.

Tous les réflexes tendineux existaient mais étaient faibles.

La recherche du réflexe cutané plantaire ne donnait pas de réponse.

Les réflexes cutanés abdominaux étaient normaux.

Les réflexes pupillaires existaient, mais on notait une certaine paresse de la pupille. L'accommodation à la distance était conservée.

Le réflexe vélo-palatin était conservé.

Le réflexe cornéen était normal.

L'examen viscéral général montrait : au niveau des poumon, quelques râles sous-crépitaux à la base gauche, un peu de submatité à la percussion ; — le cœur était régulier. Il n'existait pas de bruit de souffle ; — la T.A. était difficile à prendre, les oscillations très faibles ne permettaient pas de bien différencier la minima de la maxima. L'appareil de Pachon donnait les chiffres approximatifs de 12 $\frac{1}{2}$ -8 ; — pas non plus de grands troubles urinaires : les mictions étaient assez bonnes, le malade ne perdait pas ses urines, mais conservait la sensation du besoin d'uriner après la miction ; — la sécrétion rénale était de 1 litre par 24 heures ; — les urines ne contenaient ni sucre, ni albumine. Par contre, du côté de l'appareil digestif, on notait un certain degré d'inappétence de la lenteur des digestions et surtout une grande difficulté pour avaler ; — la malade était constipée et n'allait à la selle qu'avec l'aide de lavements ; — pas d'anomalies du côté de la peau et de ses annexes, si ce n'est le fait que pendant les crises d'asthénie les ongles cessaient de pousser. A son entrée la malade déclarait qu'elle n'avait pas coupé ses ongles depuis trois mois.

Cet examen clinique a été complété par un certain nombre d'examens de spécialités et, d'autre part, par diverses épreuves destinées à renseigner sur l'état du système vago-sympathique.

Un examen ophtalmologique pratiqué le 5 octobre 1927 par le docteur Lagrange donnait les résultats suivants : acuité visuelle O. D. et O. G. normale ; pupilles normales, réagissant bien à la lumière ; motilité extrinsèque : à l'œil gauche on note de la ptose de la paupière supérieure qui s'accroît sous l'influence de la fatigue. Pas de paralysie de la convergence ni de l'accommodation.

Examen ophtalmoscopique normal.

Etude du métabolisme basal pratiqué le 12 novembre 1927 montrait une augmentation de 13 % sur le chiffre normal (métabolisme à 41 c. 27).

L'examen oto-rhino-laryngologique à la date du 6 novembre révélait l'existence d'une paralysie musculaire de tout le voile du palais sans lésion du pharynx ni du larynx

Enfin la ponction lombaire pratiquée dès son entrée dans le service donnait les renseignements suivants : liquide clair, tension 25 en position assise au manomètre de Claude ; le taux de l'albumine mesuré par la méthode de Sicard était de 0 gr. 22 ; la réaction des sérines et des globulines (réaction de Pandy et de Weichbrodt) était négative ; l'examen cytologique montrait 2 à 4 lymphocytes par 10 mmc. à la cellule de Nageotte.

Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Réaction du benjoin colloïdal normal.

Parallèlement réaction de B.W. dans le sang normale.

L'examen du sang a porté surtout sur l'établissement du taux de calcium sanguin qui était de 115 milligrammes par litre de sérum.

La numération globulaire et la formule sanguine donnaient les résultats suivants :

Globules rouges	5.680.000
Globules blancs	14.000
Lymphocytes	4
Moyens mononucléaires	56 %
Grands mononucléaires	6 »
Polynucléaires neutrophiles	33 »
» éosinophiles	1 »

La radiographie du crâne ne montre aucune altération hypophysaire.

L'examen des matières fécales n'a pas révélé la présence de parasites ni d'œufs de parasites.

L'examen du mucus rhino pharyngé n'a pas montré la présence de bacille de Loeffler, ni dans la gorge, ni dans le cavum.

L'examen des urines a donné les renseignements suivants : urines troubles de couleur jaune ambré, dépôt abondant, réaction acide, densité 1026 ; volume dans les 24 heures, 1200 gr.

Urée : 13 gr. 50 par litre.

Chlorure : 6 gr. 55 par litre.

Créatinine par méthode de Jaffé : 1 gr. 10 par litre.

Pas d'albumine, pas de glucose.

Rapport $\frac{\text{créatinine}}{\text{urée}} = 0,08.$

L'examen électrique a montré l'existence d'une réaction de Jolly (réaction myasthénique). Les chronaxies des muscles examinés étaient normales (biceps, deltoïde, facial, masseter, etc.).

Enfin, on a interrogé le système vago-sympathique par l'étude du réflexe oculo-cardiaque : avant compression oculaire le pouls battait à 88 avec une tension de 11-5. Après compression oculaire le pouls battait à 94 avec une tension de 13-5.

L'épreuve du nitrite d'amyle déterminait une rougeur du visage avec sensation d'éclatement de la tête, suivie d'une vaso-constriction intense.

L'épreuve de l'adrénaline (injection hypodermique à 1 mgr. s'accompagnait d'une sensation de frisson La tension passait de 11-5 à 13-7.

On a pratiqué un *examen électro-cardiographique* dans les trois dérivations classiques ; les courbes enregistrées étaient parfaitement normales.

Evolution. — Le 22 octobre 1927, dans la nuit, la malade présente une crise de suffocation extrême, sans signes pulmonaires manifestes. Le lendemain matin, une nouvelle crise de suffocation paraissant d'ordre bulbaire, mais sans modification du pouls ; la pression artérielle se maintenait à 11 1/2 pour la maxima, mais l'indice oscillométrique était à peu près nul et ne permettait pas de différenciation entre la maxima et la minima.

La malade est alors traitée par administration d'adrénaline par voie buccale (XX gouttes), injections glucosées, inhalations d'oxygène après barbotage dans l'alcool à 50°.

Le 16 novembre, nouvelle crise d'étouffements. Depuis 2 jours la malade était très amaigrie, ne pouvait prendre aucune alimentation en raison des troubles extrêmes de la déglutition. Il n'existait pas de troubles notables du pouls, mais un très léger état d'hyperthémie La température s'était élevée aux environs de 38°. Au cours de cette nouvelle crise d'étouffements, la malade meurt subitement.

L'autopsie a été pratiquée.

Il a été prélevé :

1° d'une part le système nerveux central ;

2° d'autre part des échantillons de muscles ;

3° un certain nombre de viscères : surrénale, corps thyroïde, foie, rate, myocarde.

Au cours de l'autopsie, il n'a été constaté aucune lésion macroscopique, ni du système nerveux, ni des viscères.

Les résultats de l'examen anatomique ont été exposés ailleurs (voir « Etude Anatomique »).

OBSERVATION IV

Chen., femme de chambre.

Le début des troubles remonte à *février 1925*. La malade voyait trouble; elle va consulter à l'hôpital Necker où on lui donne des lunettes et où on lui fait une série de 15 injections intramusculaires.

Malgré ce traitement, elle constate que sa paupière droite continue à tomber.

Cinq injections de cyanure de mercure sont faites dans les veines, le ptosis s'améliore un peu mais la diplopie apparue peu de temps avant persiste.

On continue cependant le traitement anti-syphilitique. Malgré une thérapeutique active, l'œil gauche se prend à son tour.

Un *examen ophtalmologique et clinique* est pratiqué le 28 septembre.

Au point de vue clinique, on note en dehors des troubles oculaires signalés

plus haut, l'existence de troubles de la déglutition. La malade avale difficilement; la mastication est difficile.

De plus, la parole est aussi gênée, elle constate qu'elle parle par le nez et que, au cours d'une conversation, elle devient rapidement aphone.

Enfin, elle a constaté, qu'à certains moments, elle avait une impression de faiblesse dans les bras et dans les jambes, qui rendait impossibles certains mouvements.

L'examen ophtalmologique pratiqué à cette date montrait :

1° Musculature extrinsèque : le ptosis de l'*œil droit* a en partie disparu, mais il existe une paralysie marquée du droit interne, supérieur et externe du côté droit; *A l'œil gauche*, on trouvait un léger ptosis et une parésie du droit externe.

2) L'étude des *mouvements associés* montrait :

Latéralité à gauche presque impossible ; latéralité à droite à peine troublée; mouvements d'élévation faibles; abaissement normal ; convergence à peu près conservée;

3) Il existait une *diplopie* homonyme dans le sens horizontal, de loin. De près, au contraire, on n'observait pas de diplopie à la lecture.

4) *Musculature extrinsèque normale.*

5) Acuité visuelle normale, fond d'œil normal, champ visuel normal.

La malade, dans ces conditions, entre à la clinique des maladies du système nerveux de la Salpêtrière en *octobre 1925*.

L'examen neurologique qui fut alors pratiqué montra :

1) *Troubles moteurs* :

La marche en avant, en arrière, était normale. Pas de signe de Romberg;

Au niveau des *membres inférieurs*, la force segmentaire est normale ;

Tous les réflexes sont vifs, sans clonus ;

Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion des deux côtés;

Les réflexes de posture sont normaux ;

Il n'existe pas de signes cérébelleux ;

Au niveau des *membres supérieurs*, la force segmentaire est aussi normale ;

On ne constate ni paralysie, ni atrophie musculaire ;

Tous les réflexes sont normaux, il n'existe pas non plus à ce niveau de troubles cérébelleux.

Au niveau *du cou*, on constate une légère déficience du sterno-cleido-mastoïdien gauche et du trapèze gauche; pas de signe du peaucier.

2) *Troubles sensitifs* :

La sensibilité est partout normale à tous les modes ;

Il n'existe pas de troubles sphinctériens.

3) *Examen des divers nerfs crâniens* :

Il existe un certain degré de paralysie faciale gauche avec légère hypertonie et quelques secousses gauches. Le signe du peaucier est positif de ce côté.

La langue présente une dépression à sa partie gauche avec incurvation vers la droite assez nette surtout hors de la bouche.

Le voile ne présente pas d'asymétrie nette, peut-être une légère déviation de la luvette vers la droite.

Le réflexe du voile et pharyngien sont normaux.

Dans le domaine du trijumeau on note une hypoesthésie cornéenne un peu plus marquée à gauche.

Le réflexe massétéрин est normal; il n'y a pas de diminution de la force musculaire du masseter ni du temporal.

Pas de zone d'anesthésie dans le territoire du trijumeau.

Il n'existe pas de troubles de l'odorat.

Un nouvel *examen ophtalmologique* a été pratiqué dans le service et a montré:

1) *Œil droit*, pas de ptosis, les mouvements vers le haut sont à peine ébauchés; réflexes pupillaires normaux.

2) *Œil gauche*, ptosis accentué, la limitation des mouvements du globe oculaire est surtout nette en haut.

3) *Mouvements associés*, les mouvements de convergence sont très limités ainsi que les mouvements de latéralité.

Un *examen électrique* est pratiqué le 15 décembre 1925. Il est noté :

La réaction myasthénique a été recherchée dans l'orbiculaire des paupières des 2 côtés; cette réaction est positive; au bout de 1 à 2 minutes de courant tétanisant, la contraction est presque nulle.

Des examens de chronaxie ont été pratiqués chez cette malade et ont donné des résultats qui concordent parfaitement avec ceux que nous avons exposés pour nos deux malades Oud. et Am..

L'évolution se fait de la manière suivante :

Progressivement l'état d'asthénie s'est accentué, si bien que la malade au bout de quelque temps ne pouvait plus soulever sa tête du plan du lit. En même temps les troubles oculaires devenaient de plus en plus marqués, à tel point que les mouvements de latéralité devenaient impossibles. Le ptosis était tel que la paupière supérieure ne dépassait pas le bord supérieur de la pupille.

Enfin, l'accentuation des troubles de la déglutition rendait l'alimentation très difficile.

En juillet 1926, la malade commence à présenter des troubles respiratoires avec accès subits de suffocation, de polypnée et cyanose qui durent parfois plusieurs heures et se répètent toutes les semaines environ.

Les troubles de la déglutition se sont encore accentués.

Le 27 août 1926 la malade, qui la veille encore ne s'était pas sentie spécialement gênée pour respirer, est prise d'une dyspnée intense dans la matinée : polypnée, mise en jeu des muscles respiratoires accessoires, cyanose puis pâleur. Elle a l'impression d'asphyxier. L'éventualité d'une trachéotomie est un instant envisagée mais il apparaît que les troubles respiratoires ne relèvent pas d'un obstacle laryngé.

On la traite par l'oxygène, la strychnine et l'extrait surrénal en injections sous-cutanées.

Une légère amélioration se manifeste dans la soirée, mais bientôt la dyspnée redevient plus intense et la malade meurt le lendemain 28 août, à 17 heures.

L'autopsie du système nerveux de cette malade a été pratiquée, il n'existait pas de lésions macroscopique des centres nerveux.

Nous avons exposé ailleurs les recherches microscopiques que nous avons effectuées et leur résultat négatif.

OBSERVATION V

Asp., 36 ans, ménagère.

Le début de la maladie se'est fait en 1926, par de la fatigue, particulièrement marquée dans les occupations du ménage.

A la même époque, la malade présente des troubles dyspeptiques caractérisés par des douleurs au creux épigastrique et survenant sans horaire fixe.

On ne retrouve aucun antécédent héréditaire familial ou collatéral. La malade est mère d'un enfant de 5 ans, bien portant.

Aucun antécédent personnel, sauf une congestion pulmonaire survenue il y a 5 ans et qui aurait duré un mois.

Depuis le début de la maladie, la malade constate que les phénomènes de fatigue subissent une augmentation progressive, atteignant successivement le pouce, le bras et les jambes.

Les troubles digestifs apparus il y a six mois environ ont persisté.

Enfin, plus récemment, sont apparus, en même temps que l'atteinte des membres inférieurs, des troubles oculaires caractérisés par de la diplopie, une impression de vertige et de la chute des paupières.

Tous ces symptômes sont plus marqués le soir.

Il y a 3 mois, enfin, ce tableau clinique s'est complété par l'apparition de troubles de la mastication, nécessitant de nombreux arrêts au cours des repas.

L'examen neurologique pratiqué en septembre 1927 montrait les troubles suivants :

Examinée au lit, la malade se plaint de fatigue de la vue, d'une fixité pénible du regard.

La diplopie n'existe que quand la malade est dans une chambre avec un éclairage insuffisant; parfois il lui est nécessaire de fermer un œil pour voir clair.

La nuque est faible, la malade est obligée de soutenir sa tête.

A la marche, la fatigue apparaît au bout de 100 mètres, la montée des escaliers est presque impossible. Elle ne peut non plus porter des objets lourds.

L'écriture enfin est gênée à cause de la difficulté des mouvements de préhension du pouce.

Dans l'ensemble, tous les mouvements de la vie courante sont gênés, la malade ne peut se déshabiller seule, elle a de la difficulté pour aller à la selle.

Elle présente par ailleurs quelques troubles vasomoteurs, de la rougeur de la face; elle se plaint d'être très frileuse.

L'examen neurologique montrait les troubles suivants :

Tous les mouvements sont possibles, mais la fatigue est très rapide ;

Il n'existe aucune contracture ;

Aux *membres supérieurs* les réflexes sont conservés; il n'y a pas de troubles sensitifs, la force musculaire est très diminuée surtout au niveau des bras.

L'épreuve du dynamomètre donne à droite les chiffres successifs de 21, 15, 12; à gauche 19, 15 et 12.

La diminution de la force musculaire est encore plus marquée au niveau de la ceinture scapulaire où tous les mouvements de l'épaule sont impossibles.

Au niveau du *tronc*, on constate que les muscles abdominaux paraissent moins forts. La malade a de la difficulté pour s'asseoir.

Aux *membres inférieurs*, tous les mouvements actifs sont possibles, mais la fatigue est rapide. Il n'existe pas de contracture ni d'hypotonie.

La force musculaire est diminuée dans les divers segments; la diminution est plus marquée à droite et prédomine à la racine du membre, plus particulièrement aux fléchisseurs de la cuisse.

L'adduction et l'abduction sont peu touchés.

La recherche du réflexe cutané plantaire ne donne pas de réponse. Il en est presque de même de celle des réflexes cutanés abdominaux qui sont très faibles.

Il n'existe pas d'asymétrie faciale.

Les troubles oculaires en dehors de ceux qu'accuse la malade se caractérisent par une limitation très légère de l'abduction de l'œil gauche. La convergence montre une légère limitation du mouvement du globe oculaire gauche. Pas de nystagmus, pas de troubles de l'accommodation, pas de troubles pupillaires.

Il n'existe pas de troubles du réflexe du voile, du réflexe cornéen; la tension artérielle est à 13-9.

La *ponction lombaire* n'a rien montré d'anormal.

L'inoculation intracérébrale pratiquée au cobaye a été négative.

L'inscription graphique des *réflexes de posture* a montré que ceux-ci étaient normaux.

L'examen des *réactions électriques* n'a pas montré une réaction myasthénique nette. La simple mesure des chronaxies a révélé que celles-ci étaient normales. Le *métabolisme basal* était légèrement augmenté (39 cal. 6 au lieu de 36 cal. 5).

Le système vaguesympathique a été interrogé par diverses méthodes.

Le réflexe oculo-cardiaque :

Avant compression : tension art. 15-10 — P. 72;

Après compression : tension art. 13-10 — P. 68.

Epreuve du nitrite d'amyle : rougeur de la face et des extrémités, suivie ensuite de pâleur.

Epreuve de la pilocarpine : rougeur et congestion de la face — impression de chaleur, hypersalivation.

Légère réaction pilomotrice au niveau de l'injection;

Avant : T.A. 17 1/2-10 1/2; I.O. 3 1/2; P. 80.

Après : T.A. 18-10; I.O. 3 1/2; P. 92.

Epreuve de l'adrénaline : légère pâleur.

Avant : T.A. 16-10 1/2; I.O. 3 1/2; P. 84.

Après : T.A. 13 1/2-8; I.O. 3; P. 84.

Réflexe pilomoteur : réaction peu vive et généralisée.

Dermographique légèrement exagéré.

Troubles glandulaires.

Thyroïde : aucun signe clinique; métabolisme +8 %.

Thymus : radioscopie et radiographie négatives.

Surrénale : T.A. 13-8, avant l'injection d'extrait;

T.A. 17 1/2-10, après injection.

Ovaire : pas de signes d'insuffisance ovarienne.

Examen urinaire :

Ni sucre, ni albumine ;

Urée, 10 gr. 50 par 24 heures ;

Chlorure, 6 gr. 45 ;

Créatinine, 0 gr. 33 ;

Rapport $\frac{\text{créatinine}}{\text{urée}} = 0,03.$

Examen du sang :

Réaction de Wassermann négative ;

Taux d'urée, 0 gr. 55 ;

Calcium, 0 gr. 35 ;

Globules rouges, 4.400.000 ;

Globules blancs, 8.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	72 %
Polynucléaires éosinophiles.	0 »
Polynucléaires basophiles	0 »
Grands mononucléaires.	0 »
Moyens mononucléaires	9 »
Lymphocytes.	10 »

La malade est sortie de l'hôpital le 20 septembre 1927 après avoir été traitée par 12 injections d'extrait surrénal; son amélioration a été progressive et relativement rapide.

Le 5 octobre 1927, elle revient dans le service, l'amélioration est plus nette; elle a pu faire 500 mètres à pied sans fatigue.

Elle reçoit dans le service 6 nouvelles injections d'extrait surrénal total.

Après ce second traitement, elle quitte le service très améliorée.

Récemment nous avons eu des nouvelles de cette malade (décembre 1928); elle continue à souffrir des mêmes phénomènes myasthéniques et ne signale aucune amélioration de son état.

OBSERVATION VI

*(Aimablement communiquée par nos collègues et amis
les Docteurs Gilbert-Robin et Baruk)*

Gui., 32 ans, chauffeur de taxi.

Le début des troubles remonte à 1921. Un jour, étant au cinéma, le malade constate qu'il a quelque difficulté à regarder en haut de la toile; le ressent une légère lourdeur dans la paupière supérieure droite. Cependant personne ne remarqua qu'il y eut quelque chose d'anormal dans sa physionomie.

Cette gêne persiste les jours suivants; elle reste le seul trouble qu'ait présenté le malade à cette époque.

Durant l'année 1922, ce petit trouble subjectif disparaît pour reparaître à la fin de l'année.

A ce moment, on constate un *ptosis* bilatéral à début progressif.

Le malade n'en continue pas moins son travail, il consulte à l'hôpital Rothschild, mais on ne lui applique pas de traitement spécial.

Pendant l'année 1923, le *ptosis* diminue spontanément des deux côtés; cette amélioration dure jusqu'en 1925.

A noter cependant, en 1923, une diplopie passagère.

En octobre 1925, le malade s'aperçoit d'une *diminution de force musculaire*. Ce sont d'abord les bras qui ont peine à se lever, le malade a de la difficulté à prendre un objet dans ses poches; il doit cesser de conduire son automobile. La force musculaire diminuant de plus en plus, il a de la peine à porter les colis; lorsqu'il réussissait à mettre une charge un peu lourde sur ses épaules, il s'affaissait.

Au cours des repas, ses mains sont comme engourdies, il n'a plus la force de couper ses aliments.

Aux membres inférieurs, la fatigue à la marche est devenue très nette, après quelques centaines de mètres il éprouve de la courbature, est obligé de ralentir; il lui est arrivé de s'affaïsser à terre en portant sa petite fille dans ses bras.

Ces troubles étaient moins marqués le matin et s'accroissaient progressivement dans la journée.

En même temps, les *ptosis* étaient persistants.

A aucun moment le malade ne s'est plaint de douleurs, il n'avait pas non plus de sensation subjective de fatigue; « ce n'est pas de la fatigue, disait-il, c'est l'impossibilité de faire ce que je veux ».

Les troubles s'accroissant, la mastication elle-même devient difficile, il éprouve de la fatigue à mâcher les aliments, il n'existe cependant pas de troubles de la déglutition, ni de troubles respiratoires; pas de troubles de sommeil, pas de narcolepsie; l'état général reste bon; l'appétit est conservé.

Ces troubles persistent pendant 6 à 8 mois.

Au bout de ce temps, les phénomènes morbides disparaissent progressivement.

Pendant l'année 1926, le malade reprend son travail, il va assez bien mais n'a cependant pas retrouvé toute sa force, la paupière droite reste un peu tombante.

Au début de 1928, il ressent de nouveau de la gêne à l'œil droit; de nouveau on constate de la chute de la paupière droite, mais la force musculaire reste à peu près normale aux membres supérieurs et inférieurs.

Dans les *antécédents*, on note seulement une grippe en 1918, mais qui n'a été suivie d'aucun symptôme encéphalitique, on ne trouve pas d'autres maladies. Gui... est marié, père d'une petite fille bien portante, sa femme n'a pas fait de fausse couche.

Examen clinique, février 1928.

Le malade est examiné à la clinique des maladies mentales de Sainte-Anne par les docteurs Gilbert Robin et Baruk, qui ont bien voulu nous communiquer son observation.

A ce premier examen, le malade se plaignait surtout de difficulté dans les mouvements des yeux; il déclarait que ce n'était qu'au réveil que ses yeux étaient bien ouverts. A ce moment-là seulement, la paupière supérieure droite n'était pas tombante. Une demi-heure après le lever, le *ptosis* apparaissait et s'accroissait au cours de la journée. Il a remarqué aussi que lorsqu'il lisait pendant quelque temps, il pouvait ensuite beaucoup mieux relever la paupière.

A l'examen, on constate que son *facies* est un peu figé.

Le *ptosis* est net à la paupière droite, avec élévation supplémentaire du sourcil de ce côté. L'œil gauche est extrêmement fixe, il n'y a pas de *ptosis* de ce côté.

L'étude des *mouvements oculaires* montre que ceux-ci sont très réduits des deux côtés. En haut, ils sont impossibles, en bas ils sont relativement bien conservés, latéralement les mouvements oculaires sont limités, il y a lieu de noter que l'œil « ne tient pas » dans les positions extrêmes du regard : le globe oculaire est alors animé de petites secousses.

Il n'existe pas de diplopie au doigt.

La convergence est très imparfaite, surtout de l'œil gauche. Les pupilles sont égales, régulières et réagissent bien à la lumière.

L'examen des *territoires des nerfs faciaux* montre que les plis du front sont bien marqués ainsi que les plis naso-géniens.

Il n'existe pas de signes de paralysie faciale.

La contraction de l'orbiculaire est bonne des deux côtés, cependant, après avoir fermé les yeux de nombreuses fois, la paupière supérieure droite reste plus tombante.

Il n'existe pas de troubles dans le domaine du nerf auditif.

Vago-spinal : le voile se soulève normalement, le réflexe vélopalatin est normal, il n'existe pas de signe du rideau, aucun trouble de la déglutition.

Trijumeau : pas de névralgie faciale, la force musculaire est bonne, le réflexe massétérein existe.

Hypoglosse : rien d'anormal à l'examen de la langue.

Spinal : la force du sterno-cleido-mastoïdien et du trapèze est normale.

Examen des membres :

Membres supérieurs : la tonicité musculaire est normale, la force musculaire l'est aussi à tous les segments; on ne constate pas d'épuisement dans les efforts répétés.

Les réflexes tendineux sont normaux. Il n'existe pas d'incoordination motrice.

Membres inférieurs : la force musculaire est absolument normale, la tonicité est normale.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont forts, les réflexes cutanés, crémastériens et abdominaux sont normaux.

Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion des deux côtés.

On ne trouve pas de clonus.

Les réflexes de posture sont normaux. *

Sensibilité:

Il n'existe pas de douleurs.

La sensibilité au tact, à la piqure, à la chaleur, est normale à tous les modes.

Il n'existe pas de troubles sphinctériens, ni de troubles trophiques.

Le réflexe pilomoteur est normal ;

Le réflexe oculo-cardiaque donne un ralentissement du pouls de 16 pulsations (de 72 à 56).

Il n'existe pas de troubles psychiques, sauf un aspect un peu engourdi du malade.

Le malade est revu le 10 avril, il se plaint toujours d'une certaine gêne aux membres inférieurs, surtout dans la journée; il a peine à monter un escalier et dit que, lorsqu'il fait des efforts, ses paupières sont plus tombantes.

Il a toujours de la difficulté pour mastiquer ses aliments.

Enfin, phénomène nouveau, quand il a parlé longtemps, sa voix prend un timbre nasonné.

Ce malade avait été mis au traitement par l'extrait surrénal pris par voie buccale; ce traitement ne semble avoir donné aucun effet.

Un examen oculaire est alors fait par un spécialiste qui donne les renseignements suivants :

Ptosis complet de la paupière supérieure droite ;

Ptosis partiel de la paupière supérieure gauche ;

Paralysie des droits supérieurs ;

Parésie des droits inférieurs ;

Les mouvements de latéralité sont un peu limités ;

Paralysie de la convergence ;

Atteinte probable du grand oblique du côté gauche ;

Réflexe photomoteurs normaux ;

O. D. = acuité 1/2 ;

O. G. = amblyopie (1/10 faible) ;

Troubles vitréens ;

Hyperhémie de la papille.

Le malade est revu ensuite le 18 avril. L'examen clinique montre, en dehors des troubles oculaires déjà mentionnés :

Au niveau du *voile du palais* : le voile se contracte dans les sons graves et aigus, mais inégalement. Tout le voile est entraîné à gauche. Une partie de la partie droite du voile s'insinue du côté gauche. Il se produit ainsi une sorte de plicature au-delà de la ligne médiane à gauche. Les réflexes vélo-palatins et pharyngiens sont normaux.

Les mouvements de la langue sont normaux, il n'existe ni atrophie, ni contractions fibrillaires.

Pas d'atteinte du nerf facial.

Le malade se plaint d'éprouver une sensation d'éponge de coton dans le nez et une sorte d'engourdissement de la région occipitale après un effort comme par exemple la montée d'un escalier.

Le malade est revu enfin le 1^{er} mai 1928. Un certain nombre d'examens spéciaux sont alors pratiqués :

Le *réflexe oculo-cardiaque* donne une variation de pouls de 60 à 36.

Le *réflexe solaire* est nul.

La *tension artérielle* est de 18-11, l'indice oscillo-métrique de 3.

Un *examen de sang* est pratiqué qui montre un taux de 3.100.000 globules rouges et une formule leucocytaire remarquable par un chiffre de 11 % d'éosinophiles.

A ce moment-là l'état général était mauvais, la face était pâle, terreuse, les yeux bouffis.

Le malade a refusé d'entrer à l'hôpital. Nous n'avons plus eu de ses nouvelles.

CONCLUSIONS

Nous nous limiterons dans ces conclusions, à l'exposé rapide des faits originaux que nous avons constatés au cours de notre étude clinique, anatomique, biologique et électrophysiologique de la myasthénie.

A. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE DE LA MYASTHÉNIE

Nous nous sommes attachés à étudier un certain nombre de points particuliers qui complètent la description classique de la maladie d'Erb.

L'examen des divers réflexes nous a montré que la recherche des réflexes tendineux donne des réponses variables. Jamais les réflexes ne sont polycinétiques, ni complètement abolis. Il est au contraire fréquent d'observer l'épuisement rapide d'un réflexe à la suite de percussions répétées.

Nous n'avons pas trouvé de modifications constantes et caractéristiques des réflexes qui interrogent les noyaux pédonculaires ou bulbo-protubérantiels : réflexes massétéрин, naso-palpéral, cochléo-palpébral, cornéen, pharyngien ou vélopalatin.

Il n'existe pas non plus de modifications des réflexes de posture.

Les troubles de la sensibilité sont rares. Lorsqu'ils existent ce sont plutôt des paresthésies diffuses, apparaissant ou s'accroissant sous l'influence de la fatigue, que de véritables zones d'anesthésie. Les douleurs, la céphalée s'observent surtout à la période initiale de l'affection.

Les troubles psychiques sont surtout constitués par des états d'asthésie psychique avec lenteur de l'idéation et troubles de l'association des idées.

Deux de nos malades présentaient des *troubles génitaux* importants. Ces troubles se caractérisaient par des crises d'érections nocturnes

répétées, avec éjaculations, s'accompagnant d'une sensation de constriction au niveau de la nuque et suivies d'une aggravation considérable des symptômes de fatigue.

Chez tous les malades que nous avons examinés, il n'existait cliniquement *aucun trouble notable des sécrétions internes* (thyroïdienne, ovarienne ou autres).

A côté de la myasthénie grave, maladie d'Erb-Goldflam, qui constitue une entité clinique bien définie, il y a place pour des *syndrômes myasthéniques* qui peuvent survenir au cours des affections nerveuses ou générales les plus diverses et particulièrement à la suite de l'encéphalite épidémique. Ces syndromes myasthénique diffèrent toujours de la myasthénie vraie par quelques symptômes : plus grande fixité des troubles moteurs, moindre influence de la fatigue, existence d'autres signes permettant le diagnostic causal (tremblement, modifications des réflexes de posture, etc...).

B. — RECHERCHES BIOLOGIQUES

La formule sanguine subit des modifications essentiellement variables. On peut observer dans certains cas de la polyglobulie; d'autres fois de l'anémie.

Le chiffre global des leucocytes n'est pas ordinairement modifié ; la formule leucocytaire montre indifféremment de la polynucléose ou de la lymphocytose.

Nous avons observé chez deux de nos malades un taux d'éosinophilie notable variant de 5 à 10 ou 12 % et cela bien que les examens des matières fécales, répétés en série, n'aient pas révélé la présence de parasite intestinaux.

Nous avons étudié dans deux cas la *toxicité du sérum de myasthénique*, en l'injectant à l'animal par voie intra-péritonéale ou sous-cutanée : le résultat de ces expériences a été négatif.

Les dosages du *calcium sanguin* (portant sur le sang total) nous ont fourni des chiffres extrêmement variables, les résultats varient d'ailleurs avec la technique employée.

Il ne nous semble pas qu'ils puissent servir de base à l'édification d'une théorie pathogénique.

Les examens du *liquide céphalo-rachidien* que nous avons pratiqué systématiquement nous ont toujours montré que le L. C. R. était absolument normal.

L'inoculation intracérébrale du L. C. R. à l'animal s'est montrée négative.

Le *métabolisme basal* chez les myasthéniques varie dans les limites physiologiques.

L'étude de l'*acidité ionique du sérum sanguin* et de la *réserve alcaline*, pratiquées avant et après fatigue, ne nous ont pas montré de variations notables chez un de nos malades.

Les *dosages de la créatinine urinaire* ne nous ont pas fourni non plus de renseignements intéressants sur l'étude du métabolisme musculaire. Les variations sont considérables : les chiffres obtenus varient de 2 gr. 50 à 0 gr. 30 par 24 heures.

L'*étude du système vago-sympathique* que nous avons réalisée en notant le réflexe oculo-cardiaque et le réflexe soléaire de nos malades et en employant les tests pharmaco-dynamiques (injections d'adrénaline, de pilocarpine, atropine, nitrite d'amyle) ne nous ont pas fourni de renseignements importants. Les variations de l'équilibre vago-sympathique ne sont jamais très considérables, elles se font peut-être plus volontiers dans le sens de la vagotonie sans qu'il soit possible de tirer de cette constatation aucune conclusion importante.

C. — RÉSULTATS ANATOMIQUES

Les lésions du *système nerveux central*, ainsi que celles des nerfs périphériques, sont variables, diffuses, inconstantes. Dans les deux cas anatomiques que nous avons examinés, après coloration élective des cellules nerveuses de la myéline, des fibres nerveuses, de la névroglie et des vaisseaux, nous n'avons trouvé aucune altération d'aucun de ces éléments.

Il en est de même des lésions anatomiques des *glandes vasculaires sanguines* et des *viscères*. Au cours des deux autopsies il n'a pas été constaté d'altérations microscopiques d'aucune glande vasculaire et en particulier pas de tumeur du thymus. Bien au contraire il était impossible de distinguer dans le tissu cellulo-graisseux rétro-sternal, la présence de reliquats thymiques.

Microscopiquement nous avons examiné dans un cas des fragments de foie, de cœur, de rein, de corps thyroïde et de glande surrénale; nous n'avons trouvé aucune altération d'aucun de ces organes.

Les seules lésions que nous ayons constatées sont les *lésions musculaires* et elles portaient à la fois sur les fibres musculaires et sur le tissu conjonctif.

Les *fibres musculaires* étaient de calibre assez inégal, quelques-unes légèrement jaunâtres (hémateïne-éosine-orange) étaient nettement plus volumineuses et bourrées de fines granulations pigmentaires, très nombreuses, n'ayant pas tendance à s'agglomérer. Les striations longitudinales et transversales des fibres musculaires étaient conservées.

Les noyaux du sarcolemme n'étaient pas proliférés.

Dans les *septa conjonctifs* on trouvait des pseudo-kystes aplatis renfermant des amas pigmentaires dépourvus de toute affinité tinctoriale. Il semble que ce soient des produits de dégénération pigmentaire d'origine musculaire, accumulés dans les interstices fasciculaires.

On retrouvait enfin dans le tissu conjonctif et particulièrement autour des vaisseaux les classiques *foyers lymphorragiques* de Buzzard.

Ces foyers lymphocytaires semblent traduire une réaction conjonctive en rapport avec une métaplasie lymphoïde réactionnelle du stroma.

D. — CONCLUSIONS TIRÉES DE L'ÉTUDE DES RÉACTIONS ÉLECTRIQUES

Ces conclusions se résument aux faits suivants :

1) La *réaction myasthénique* n'est pas spécifique et se rencontre dans tous les états de fatigue : c'est comme une simple réaction d'épuisement.

2) La *chronaxie* des muscles myasthéniques est variable d'un instant à l'autre. Ces variations surviennent sous l'influence de la fatigue, causée par des mesures ou des excitations électriques répétées.

Dans l'ensemble l'aspect de ces variations est superposable à celle que l'on obtient en étudiant les variations de la chronaxie du muscle qui fournit un travail considérable.

Cette étude montre que, électriquement, les différences entre la fatigue normale et la fatigue myasthénique sont des différences de degré et non des différences de nature.

E. — RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR L'ÉTUDE ÉLECTROMYOGRAPHIQUE

Il n'existe pas d'anomalie dans les *tracés électro-cardiographiques*.

Il n'existe pas non plus de modifications notables de l'*inscription des réflexes* : peut-être après fatigue chez les myasthéniques observe-t-on une légère diminution de l'amplitude des ondes secondaires.

Notre étude a porté plus particulièrement sur l'inscription des *courbes électro-myographiques au cours de mouvements volontaires*. Nous avons observé chez le myasthénique la persistance approximative du rythme de Piper à 50 oscillations par seconde.

L'étude parallèle que nous avons faite de la fatigue chez l'individu normal nous montre contrairement aux résultats de Piper la persistance du rythme normal, l'inégalité des oscillations de la corde du galvanomètre : en somme un aspect identique à celui de la myasthénie.

En définitive, contrairement aux affirmations d'Herzog, l'étude électro-myographique ne permet pas de dire qu'il existe une différence de nature entre la fatigue myasthénique et la fatigue normale. Ces conclusions concordent avec celles que nous avons tirées de l'étude des variations de la chronaxie.

F. — CONCLUSIONS PATHOGÉNIQUES

1. Le contraste qui existe entre l'intensité des symptômes cliniques et la netteté des modifications de l'état physiologique du muscle, d'une part, et la discrétion des lésions anatomiques même musculaires, d'autre part, nous montre que, au début du moins, et pendant une longue partie de son évolution, la myasthénie se présente surtout

comme un trouble fonctionnel musculaire. C'est une insuffisance musculaire passagère ou mieux, *une lenteur pathologique du retour à l'état normal après fatigue*.

2. Les phénomènes morbides dans la myasthénie se passent au niveau du muscle, ainsi que le prouvent les examens électriques, mais malgré la fréquence des altérations anatomiques du muscle, il n'est pas possible d'affirmer que la myasthénie soit primitivement et exclusivement une affection musculaire. La gravité de cette maladie, les caractères cliniques des accidents terminaux laissent supposer une *atteinte diffuse de certains centres nerveux, particulièrement bulbaires*.

3. La dissémination rapide des phénomènes de fatigue aux groupes musculaires les plus divers, le fait qu'un groupe musculaire peut présenter des symptômes de fatigue quand un autre fournit un travail, laissent supposer qu'un *mécanisme humoral* intervient dans la propagation des phénomènes de fatigue.

L'hypothèse d'une *toxine* créant la fatigue musculaire et atteignant à la fois le tissu musculaire et les centres nerveux, est la plus probable. Bien que nos recherches biologiques ne nous aient pas apporté de certitude sur ce point.

4. La relative fréquence des altérations endocriniennes au cours de la myasthénie permet de supposer que les glandes vasculaires sanguines jouent un rôle dans la myasthénie, mais ce rôle ne peut être qu'accessoire.

Il est probable qu'une *altération préalable d'une glande endocrine constitue un important facteur prédisposant*.

G. — CONCLUSIONS THÉRAPEUTIQUES

De tous les procédés de traitement, la thérapeutique par les injections hypodermiques d'*extrait surrénal total* est celle qui nous a donné les meilleurs résultats. Dans les cas graves elle constitue une véritable thérapeutique d'urgence. Elle s'est montrée active dans des cas où l'adrénaline était sans action.

Nous avons employé des doses variant de 0 gr. 10 à 0 gr. 40 en 24 heures.

L'administration de foie de veau, suivant la méthode de Whippe, nous a semblé un utile adjuvant. Ce résultat s'accorde avec les constatations anatomiques du professeur Marinesco qui a observé dans la myasthénie un état de déficience glycogénique des divers tissus et particulièrement du foie.

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen : ROGER.

Vu le Président de thèse :

G. GUILLAIN.

Vu le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

A

- ABRICOSSOF. — *Revue Russe de Médecine*, N° 1, 1902.
- ACKER (Franck-W.). — Myasthénie grave. *Journ of the American. Med. Ass.* Vol. CVI, N° 21, p. 1515. 27 mai 1911.
- AGOFONOVA (Z.). — Voir Birman (B.).
- ALAJOUANINE (Th.). — Voir Guillaïn (Georges).
- ALBERTONI. — Sur la maladie d'Erb. *Bulletin des sciences médicales de Bologne* 6 : 53, 1906. Anal. in *Rev. Neurol.*, 1906, p. 616.
- Contribution à la connaissance de l'épuisement de l'activité de sens et de mouvement chez l'homme. *Archives italiennes de Biologie*, fas. I, p. 1-33. Anal. in *Rev. Neurol.*, 1907, p. 213.
- ALLEN STAR. — *J. of. nervous and mental diseases*, Nov. 1912.
- ALQUIER. — Voir Raymond.
- AMATO (Luigi d'). — Sur un cas de maladie d'Erb-Goldflam. *Policlinico. Sez. med.*, T. 28, N° 10, p. 413, oct. 1921.
- ARICESCO. — Voir Paulian.
- ATHANASIU (J.). — Voir Marinesco (G.).
- ATHANASIU (J.) et MARINESCO. — Recherches ergographiques, myoélectriques, cardiographiques et pléthysmographiques dans la myasthénie. *C. R. Soc. de Biologie*, 1914.
- ATHANASIU (J.) et MARINESCO. — Recherches plethysmographiques, cardiographiques et histologiques dans la myasthénie. *C. R. Soc. de Biologie*, 1915.

B

- BABINSKI et BARRÉ. — Myasthénie. Altérations à type Paget des os du crâne. Lésions de certaines glandes à sécrétions interne. *Rev. Neurol.*, 1914, N° 11, pag. 789.
- BALLET (Victor). — La paralysie bulbo-spinale asthénique ou syndrome d'Erb. Thèse de Paris, 1898.
- BARNES (Stanley). — Myasthénie grave. *British med. Ass. Birmingham Branch*, 22 février 1907.

- BARRADA (Y.-A.). — Pathological Findings in the Central Nervous System of a Case of Myasthenia Gravis. Proceedings Royal Society of Medicine XVII, Section on Neurology, --18, 1924.
- BARRADA (Y.-A.). — Voir Mott (Frédéric).
- BARRÉ. — Voir Babinski.
- BATES (Ad.). — Voir Jackson (A.-S.).
- BATTEN (F.-E.). — Cas de myasthénie grave. Proceedings of the Society of Medicine. Vol. x, N° 8, Section of Neurology, p. 48, 22 mars 1917.
- BATTEN and FLECHTER. — A case of myasthenia gravis with autopsy, Saint-Bartholomew's hospital reports. Vol. xxxvi, 1900, p. 213.
- BAUDOUIN. — Voir Oulmont.
- BAUDOUIN. — Voir Lereboullet.
- BAUER. — Voir Brissaud.
- BELL (E.-T.). — Am. J. Anat. 5 : 29, 1905.
- BELL (E.-T.). — Tumors of the Thymus in Myasthenia Gravis, Jour. nerv. and mental Disease 45 : 2, 130, feb. 1927.
- BÉNÉDICT (F.-G.). — Am. J. Phys. 24, p. 345, 1909.
- BÉNÉDICT (F.-G.). — Deutsch Arch. für Klin Med. 107, 175; 1912.
- BERGEIM. — Voir Hawk.
- BERETVAS (L.). — Un caso di malattia di Erb-Goldflam con tumore del medistino. Riforma medica Napoli, t. 41, N° 33, p. 177; 17 août 1925. Anal. in R. N., 1925, p. 491.
- BÉRIEL et LESBROC. — Myasthénie et encéphalite. Soc. Médicale des Hop. de Lyon, 4 mai 1926.
- BERTRAND. — Voir Pierre Marie.
- BIELCHOWSKY (Alfred). — Die Augensymptome bei der Myasthenie. Münchener medizinische Wochenschrift, N° 51, décembre 1924. Anal. in Rev. Neurol., 1905, p. 682.
- BILLINGSHEIMER (E.). — Das Calciumspiegel in Blut und seine Beeinflussung durch verschiedene Gifte. Klin. Wochenschr, N° 6, 1922.
- BINI. — Policlinico, 1906, vol. XIII, p. 1089.
- BIRCHER (E.). — Schweiz. Arch. f. Neurol. und Psychiat. 8 : 206, 1921.
- BIRMAN (B.) et AGOFONAVA (Z.). — Sur l'emploi de l'adréaline dans la myasthénie. Mediko biologeskijurnal, N° 2, 1927.
- BIZARRI. — Policlin. Sez. prat., 1909, N° 28.
- BLANC-PERDUCET. — Voir Pic.
- BLUMER. — Voir Hun.
- BLANCHETIÈRE. — Voir Claude.

- BOEKE (J.). — The innervation of Striped muscle Fibers and Langley's Receptive Substance. *Brain* 44 : 1, 1921.
- BOHM (R.). — Therap. d. Gegenw. 45 : 489, 1904.
- BOIDIN et TROTAIN. — Azotémie à forme de myasthénie grave. *Comptes rendus de la Société Méd. des Hôpitaux de Paris*; 14 avril 1916, page 585.
- BOLDT. — Ueber einem Fall von myasthenischer Paralyse, *Monatsch. f. Psych. un. Neurol.*, 1906, vol. XIX, p. 39-48.
- BONN (F.-L.). — Ueber erfolgreiche Behandlung der Myasthenie mit Tetrophan. *Deutsche Ztschr. f. Nervenheil.* Leipzig, 1926, p. 178-185.
- BOOKMAN. — The metabolism in a case of myasthenia gravis with consideration on the administration of calcina and of glandular preparation. *Amer. journ. med. scienc.* CLI, 1916, N° 42.
- BOOTH (Arthur). — Report of a case of myasthenia gravis pseudo-paralytica with negative pathological findings. *The Journal of nervous and mental disease*, nov. 1908, vol. XXXV, p. 690.
- BOUDON (Louis). — La myasthénie grave. *Anatomie pathologique et pathogénie*. Thèse de Paris, 1909, Steinheil, éditeur.
- BORGHERINI. — Ueber myasthenia gravis. *Neurologisches Centralblatt* 26 : 445, 1907.
- BOURGUIGNON (G.). — La chronaxie chez l'homme. Un volume, Masson, édit.
- BOURGUIGNON (G.) et LAUGIER (H.). Variations de la chronaxie dans la fatigue par contraction volontaire soutenue chez l'homme. *Bull. et Mémoires de l'Ac. des Sciences*; 5 nov. 1928, p. 846.
- BORY. — Article « Pathologie du Thymus ». In. *Nouveau traité de Médecine*. Fascicule N° VIII.
- BOUDON. — Voir Laignel-Lavastine.
- BOUTTIER — Voir Marie (Pierre).
- BRAHME. — Lésion du foyer bulbo-pont. *Deutsche Zeitsch. f. Nervenhe.* LXIII, tome I et 2.
- BRAMWELL. — Voir Campbell.
- BRAUDE (M.). — Voir Kuh.
- BRIEGER. — Voir Schäffer.
- BRISAUD et LAUTZENBERG. — Le syndrome bulbaire d'Erb. *Archives Gén. de Méd.*, 1897; 8° série, t. 7, p. 257.
- BRISAUD et BAUER. — Syndrome de Basedow, compliqué d'une paralysie bulbo-spinale asthénique. *Soc. de Neurol.*, 1^{er} décembre 1904; *Rev. Neur.*, 1904, page 1224.
- BOCCA. — Voir Gallavardin.

- BROOKS (Harlow). — Un cas de fibrose artério-capillaire localisée dans la moëlle et ressemblant cliniquement à la myasthénie grave. New-York Neurological Society, 1^{er} mai 1906. Analysé in Rev. Neurol., 1907, page 600.
- BRUCE (A.) et HARVEY (J.). — Un cas similaire à la myasthénie grave avec modifications particulières du système nerveux. Review of Neurology and Psychiatry, vol. VIII, N° 9, p. 537-546, septembre 1910.
- BUCKMANN (E.-U.). — Voir Spiller (W.-C.).
- BURR et MAC CARTHY. — Asthénie Bulbar Paralyse. Philadelphia neurolog. soc., 22 avril 1902. In. the J. of. nerv. and Mental Disease, 1902, p. 553.
- BUZZARD (E.-F.). — The clinical History and Post-Mortem Examination of Five Cases of Myasthenia gravis. Brain, 1905, XXVIII, p. 438.
- BYCHOWSKI. — Ein Fall von recidivirender doppelseitiger Ptose mit myasthenischen Erscheinungen in der oberen Extremitäten. Deutsch. Zeitsch. f. Nervenheilk., 1902, vol. XXI, p. 233.

C

- CALLIGARIS (G.). La Funzione Stenica e la Malattia di Erb-Goldflam. Policlinico Sez. med., t. 29, N° 12, p. 662, déc. 1922.
- CAMPBELL and BRAMWELL. — Myasthénia Gravis. Brain, 1900, p. 277-336.
- CAPEZZUOLI (C.). — Un caso interessante di morbo di Erb-Goldflam a decorso episodico. Riv. crit. di. clin. med. Firenze, 1924, XXV, 168-175.
- CAPUZZO (Zaccaria) — Contribution à l'étude des myasthénies d'origine nerveuse périphérique. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche. an XXIX, N° 140, p. 1507, 22 nov. 1908.
- CARDARELLI. — Un cas de myasthénie grave. Riforma medica, an XXXIV, N° 42, p. 830, 19 octobre 1918.
- CARNOT (P.). et TERRIS (E.). — Un cas d'actinite chronique avec œdèmes et myasthénie. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, t. 41, N° 26, p. 1105, 17 juillet 1925.
- CARFENTER (T.-M.). — Pub. 216, Carnegie Institution of Wash, 1915.
- CARVALLO. — Archives de Psychologie Normale et Pathologique, 1898, p. 347-552.
- CASTILLO (del) (E.-B.). — Voir Waldorp (C.-P.).
- CEDRANGOLO (E.). — Sulla miastenia. Studio grafico. Folia medica, Napoli, 1925, p. 761-798.
- CELLER. — Voir Mandlebaum.

- CHADMAN (M.-G.) et SPILLER (W.-G.). — A. case of. Myasth. grav. of Slow dévelop^t. Arch. Neurol. and Psychiat. 9 : 116, (Jan.), 1923.
- CHARPENTIER (A.). — Myasthénie bulbo-spinale chez un tabétique. Guérison de l'asthénie. Société de Neurologie, 8 nov. 1906. Rev. Neurol., 1906, page 1063.
- CHARTIER. — Voir Raymond.
- CHIAPPORI (R.). — Miastenia bulboespinal (Sindrome de Erb-Goldflam). Rev. Assoc. med. argent. Buenos-Aires, 1923, XXXVI, Sect. Soc. Neur. y Psiquiat., 15-18.
- CHWOSTECK. — Myasthénia gravis und Epithelkörper. Wiener Klin, Woch., 1908, XXI, p. 37.
- CLAUDE (H.). Article sur la myasthénie et « Traité des Maladies Nerveuses ». Collection Gilbert et Fournier, Paris, 1923.
- CLAUDE (H.) et VINCENT (Cl.). Un cas de myasthénie bulbo-spinale avec atrophie musculaire localisée et phénomènes se rattachant peut-être à une insuffisance surrénale. Soc. de Neurologie, 2 juillet 1908. Revue Neurol., 1908, page 697.
- CLAUDE (H.) et VINCENT (Cl.). Seconde présentation d'un cas de myasthénie bulbo-spinale. Opothérapie surrénale dans la myasthénie. Soc. de Neurol., 3 décembre 1908; Rev. Neurol., 1908, page 1330.
- CLAUDE (H.) et VERDUN (P.). — Asthénie musculaire grave paralytique après infection cutanée staphylococcique, guérie par opothérapie surréno-hypophysaire. Soc. de Neurologie, 7 juillet 1910; R. N., 1910, page 115.
- CLAUDE (H.) et BLANCHETIÈRE. — Recherches sur les troubles de la nutrition dans la myasthénie. Journal de physiologie et de pathologie générale, janvier 1909, N° 1.
- CLAUDE (H.), PORAK (R.) et GÉRY (L.). — Sur une formation épithéliomateuse typique du thymus dans un cas de myasthénie. Ann. de Médecine, N° 6, juin 1914, page 593.
- CLAUDE (Henri) et PORAK (René). — Etude clinique, physio-pathologique et anatomique d'un cas de myasthénie paralytique. L'Encéphale, 10 juillet 1920, vol. 15, p. 425.
- CLAUDE et LÉVY-VALENSI. — Art. sur la myasthénie, in « Traité de Médecine et de Thérapeutique ». Gilbert et Toinot, Paris, 1924.
- GOHN (T.). — Myasthénie pseudo-paralytique. Société de Psych. et de Neurologie de Berlin, 1899.
- COLLIER (James). — Cas à diagnostiquer. Ataxie cérébelleuse à développement lent avec facies reproduisant celui de la myasthénie grave. Procced of the Royal Society of nerv. of London, vol. VI, N° 4, 16 janvier 1913.
- CORIAT (Isador-H.). — Quelques idées personnelles sur la myasthénie grave et observations de cette affection. J. of the American med. Association, p. 270, 23 juillet 1921.

- CRUDDEN (F.-H.-Mc) and SARGENT (C.-S.). — Chemical changes in the blood and urine in myasthenia gravis. Arch. International med., 1918, vol. 21, page 252.
- CSIKY (J.). — Ueber einem fall von Myasthenia gravis pseudo-paralytica mit Positiven Muskelbefund. Deutsch. Zeit. fur Nerv. 37 : 175, 1909.
- CSIKY (J.). — Drvosi hetil 56 : 1087, 1912.

D

- DANA (C.-L.). — Myasthenia gravis à Therapeutic and Clinical Study. Journ. Am. med. Ass., vol. 78, N° 4, p. 261, janv. 1922.
- DANA (C.-L.). — Discussing paper by Dr. Chas. L. Dana. Some therapeutic Experiences of Myasthenia Gravis. Journ. Nervous and Mental Disease, 55 : I, p. 47.
- DAND (Charles-L.). — Myasthénie grave, étude clinique et thérapeutique. J. of the American Med. Assoc., p. 261, 28 janvier 1922.
- DAVIS. — Proc. of the Royal Society of nerv. of London, vol IV, N° 4, 16 janvier 1913.
- DEBRÉ. — Voir Grandhomme.
- DEGLAUDE. — Voir Laubry.
- DEJERINE et THOMAS. — Un cas de paralysie bulbaire asthénique suivi d'autopsie. Revue Neurologique, 1901, p. 3.
- DELAMARE et MERLE. — Archives de Méd. exp. et d'anat. pathol., 9 juillet 1909.
- DELAMARE et MERLE. — Journ. de Physiol. et de Pathol. générale, 1910, N° 6.
- DELBECKE (R.) et L. VAN BOGART. — Atrophie musculaire diffuse et progressive avec phénomènes myasthéniques et syndrome d'insuffisance thyro-surréno-génitale. J. de Neurologie et de Psychiatrie, Bruxelles, T. 25, N° 11, p. 719, nov. 1925. In R.N., 1926, p. 507.
- DELILLE (Arthur) et VINCENT (Cl.). — Myasthénie bulbo-spinale traitée par l'opothérapie (hypophyse et ovaire). Amélioration considérable, rapide et progressive. Soc. de Neurol., 7 février 1907; R. N., 1907, p. 170.
- DILLER. — The Journal of nervous and mental diseases, 1903, N° 4, p. 210.
- DECHTEREV (V.-V.). — A case of myasthenia. Med. J. Mosk, 1923, p. 146. 150.
- DESSY et GRANDIS. — Renforcement des contractions des muscles fatigués par l'extrait surrénal. Arch. Italiennes de Biologie, 1904.
- DILLER (T). — J. Nerv., Ment. Dis. 31 : 210, 1903.
- DILLER et ROSENBLOOM. — Am. . M. Sc. 148 : 65, 1914.

- DOMIGUEZ et SOLOMJAN — Action de l'adrénaline sur la fatigue des muscles de grenouilles intoxiquées par l'ergotoxine, l'éserine, la nicotine et la yohimbine. Société Argentine de Biologie, 10 juin 1926. Bull. des S. de Biol., 1926, p. 1083.
- DORENDORF. — Ein Fall von Myasthenia Gravis pseudo-paralytica mit Akuten Verlauf. Deutsch med. Woch., 1902, p. 212-214.
- DOTHWAITE (A.-H.). A case of myasthenia gravis. Brit. M. J. London, 1925, 1-108.
- DOWN. — A case of Myasthenia gravis. The Journal of nervous and mental Diseases, 1902, vol. XIX, p. 65.
- DUFOUR (H.) et ROGUES DE FURSAC. — Neurasthénie et capsules surrénales. Revue Neurologique, 1899, p. 899.
- DUMAS (A.-G.). — Asthnic Bulbar Paralysis. U. S. Vet. Bur. med. Bull., oct. 1926, page 940.
- DURAND. — Voir Hoskins.
- DYKES (S.-C.). — Voir Williams (B.-W.).

E

- EDDY (N.-B.). — Canad. M. A. J. 9 : 203, 1919.
- EISELHORN. — Ein Fall von Ophthalmoplegia externa progressiva und finaler Bulbärparalyse mit negativen Sectionbefund. Neurol. Centrblatt, 1887, page 337.
- ELISCHER (J. Von) et ENGEL (K.). — Deutsche med. Wehrschr, 32 : 1620, 1902.
- ENGEL (K.). — Voir Elischer.
- ERB. — Zur Kasuistik der bulbären Lähmungen : über einem neuen wahrscheinlich bulbären Symptomencomplex. Arch. für Psych., 1879, vol. IX, page 336.
- ERLICH (Mlle). — Examen anatomo. pathologique de deux cas de myasthénie. Société neuro-psychiâtrique de Varsovie, 16 mars 1918.
- ERNI. — Action du suc de muscles fatigués sur les animaux épinephrectomisés. Zeitschr für Biologie, 1923, T. 78, p. 315.
- EWING (J.). — Surg. Gynec. Obst. 22 : 461, 1916.

F

- FABRIS. — A propos d'un cas de maladie d'Erb. Riforma medica, 1907, N° 36, p. 988. Anal. in Rev. Neurol., 1907, p. 1246.
- FAJERSTAJN. — Beiträge zur Kenntniss der Myasthenia und der verwandten Symptomencomplex. Tübingen, 1902.

FEIL. — Voir Lévy-Valensi.

FERREIRA DE MIRA. — Action des extraits surrénaux sur les muscles fatigués de la grenouille. Soc. portugaise de Biologie, 23 fév. 1926; Bull. des Soc. de Biol., 1926, p. 911.

FERREIRA DE MIRA. — Extrait de capsule surrénale et muscles fatigués. Soc. portugaise de Biologie, 21 juil. 1926.

FERREIRA DE MIRA. — Section du n. sciatique et contracture du muscle fatigué. Adrénaline et histamine. Soc. Portugaise de Biol., 8 novembre 1926; Bull. des Soc. de Biol., 1926.

FINIZIO. — Su di un caso di sindrome ipocinesia di Erb. Riforma medica, 1898.

FLECHTER. — Voir Batten.

FLORA. — Ricerche sperimentali sull' affaticamento elettrico muscolare e sulla reazione elettrica miastenica. Rev. crit. d. clinic. medic., 1902, p. 280.

FOIX (Ch.) et THÉVENARD (André). — Le tonus, les contractures, la contraction musculaire volontaire et réflexe étudiés par l'électromyographie. J. Physio. et Patho. générale, T. XXIII, N° 2, avril 1925.

FONTANEL. — Observations inédites d'asthénie motrice bulbo-spinale (syndrome d'Erb-Goldflam). Essai de nosographie et de physiologie pathologique. Thèse de Lyon, 1905.

FORESTIER (J.). — Voir Sicard (J.-A.).

FOXÉ (Arthur-N.). — Report of a case of myasthenia gravis with visceral symptoms and a clinical contrast with a case of dystonia musculorum deformans. J. of Nervous and Mental Diseases, vol. 68, Aug. 1928, N° 2, p. 134-141.

FROBOESE-THIELE. — Myasthénie avec troubles des échanges. Zeitsch. f. Klin. Mediz. LXXXVII, Tome 5 et 6.

FROBOESE-THIELE. — Sur la myasthénia gravis pseudoparalytica en combinaison avec des troubles héréditaires du métabolisme, d'origine endocrinienne. Zeitsch. f. Klin. Med. LXXXVI, T. 5-6, 1918; Anal. Neurolog. Deafralblatt, 1919, p. 38.

FRUGONI (C.). — Il morbo Erb-Goldflam (myasthénia gravis) e un' affezione muscolare. Contributo anatomo-pathologico e critico. Riv. crit. di clin. med., N°s 37, 38, 39, 1907.

FRUGONI (C.). — Contribution à l'anatomie pathologique de la maladie d'Erb; myasthénie grave. Societa medico-chirurgica di Pavia, 21 juin 1907. Analysé in Revue Neurol., 1907, page 1247.

FUCHS. — Myasthénie avec amyotrophie. Neurolog. Centralblatt, 1905, p. 872, et 1906, p. 778.

G

- GALANT (J.-S.). — *Jahrb. f. Psychiat. u. Neurol.* 43 : 244, 1924.
- GALLAVARDIN, GRAVIE, et BOCCA. — Sur un cas d'asthénie bulbo-spinale (syndrome d'Erb). *Soc. Méd. hôp. Lyon*, 15 nov. 1921; *Presse Médicale*, 26 nov. 1921.
- GASPARINI (Amedeo). — Sur la Myasthénie. *Gazetta degli Ospedali e delle Cliniche*, an XXVIII, N° 9, p. 83, 20 janvier 1907.
- GERSON (M.). — Etiologie de la paralysie bulbaire myasthénique. *Berliner Klin. Wochenschrift*, 1916, n° 51; Analysé par *Neurologisch. Centralblatt*, n° 2, 1917.
- GÉRY (L.). — Voir Claude.
- GEISE et SCHULTZE. — Zur Lehre von der Erb'schen Krankheit (Myasthenia pseudoparalytica, asthenische Bulbärparalyse). *Deutsch. Zeitsch. f. Nervenheitk*, 1900, vol. XVIII, p. 45.
- GOLDBERG. — Voir Lévy-Valensi.
- GOLDFLAM. — Ueber einem Scheinbar heilbaren bulbärparalytischen Symptomencomplex mit Beteiligung der Extremitäten. *Deutsche Zeitsch. f. Nervenheitk.*, 1893, vol. IV, p. 312.
- GOLDFLAM. — Weiteres über die ästhenische Lahmung nebst einem Obductions befund. *Neurologisch. Centralblatt*, n° 3, 1902.
- GOWERS (W.-R.). — Myasthénie und Ophthalmoplagie. *Deutsch. m. Wochenschr.* 17 : 305, 1902.
- GRANDHOMME, THIROLOIX et DEBRÉ. — *Arch. de méd. exp. et d'anat. path.* 19 : 668, 1907.
- GRANDIS. — Voir Dessy.
- GRAVIER. — Voir Gallavardin.
- GROCCO. — Deux cas de maladie d'Erb. *Arch. Ital. di clin. med.*, 1896, page 2.
- GROSSE (A.). — Un cas de myasthénie d'origine gravidique. *Bul. Soc. Obst. et Gyn.*, Paris, 1924, 106-110.
- GROSSMAN. — Epidemic Encephalitis simulating Myasthenia Gravis. *Journ. of nerv. and ment. disaeses*, 1922, vol. 55, p. 33.
- GRUBER. — Action directe de l'adrénaline sur métabolisme, et action vasodilatatrice périphérique. *Amer. Jour. of Physio*, 1918.
- GRUND. — *Deutsche Ztschr. f. Nerven*, 35 : 169, 1908.
- GUILLAIN (G.). — La paralysie bulbaire asthénique. Le syndrome d'Erb. *Traité de médecine de Bouchard et Brissaud*. 2^e édition, p. 537.
- GUILLAIN (G.), ALAJOUANINE et KALT. — La forme myasthénique de l'encéphalite prolongée. De quelques symptômes myasthéniques consécutifs à l'encéphalite épidémique. *R. N.*, 1926, Tome 1, p. 39-44.

- GUNN (J.-A.). — La réaction myasthénique produite expérimentalement chez la grenouille. *Review of Neurology and Psychiatry*, vol. VI, n° 3, p. 150, mars 1908.
- GURSCHMANN. — Un cas de paralysie myasthén. *Zeitsch. f. d. ges. Neur. u. Psych.* VII, 1911, p. 318.
- GURSCHMANN. — Forme ataxique de la myasthénie. *Zeitschrft. für das ges. Neurologie*, 1918, XXXVIII, Hefte 5, *Anal. Neurolog. Zentralblatt*, 1918, p. 206.
- GURSCHMANN. — Diagnostic de la paralysie myasthénique. *Zeitsch. für d. ges. Neurol. u. Psych. L*, 1919, p. 313; *Analysé par Neurologisches Zentralblatt*, 1920, p. 460.
- GUTHRIE (L.-G.). — A case of myasthenia gravis pseudo-paralitica necropsy. *The Lancet*, London, 1901, p. 393-396.
- GUTHRIE (L.-G.). — *Lancet*, I : 330, 1903.

H

- HALPERN. — *Miecz. Medycyna*, 47 : 914, 1912.
- HALL (Arthur-J.). — *Epidémic encéphalitis*. London, Bristol, 1924.
- HAMILTON (All.-Mac.-Lane). — Un cas de paralysie asthénique bulbo-spinale (myasthénie grave). *The Journ. of Am. Med. Assoss.*, vol. LVIII, 25 mai 1912, p. 1658.
- HANNEMANN (E.). — Un cas de myasthénie pseudo-paralytique grave. *Inang Dissers Greifswald*, 1916; *Analysé in « Neurologische Wochenschrift. »*, 1917, N° 2.
- HARVEY. — Voir Bruce.
- HARVIER (P.). — Syndromes myasthéniques consécutifs aux intoxications par les gaz de combat. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 30 avril 1920, p. 536.
- HARZER (A.). — Faradisch-Elecktrische und histologische Untersuchungs. Ergebnisse an einem Falle von Myasthénie. *Deutsch Zeits. f. Nerv.*, 1913, 47-48 : 207.
- HAUPTFELD (R.). — De la relation entre la fonction musculaire et celle de la substance corticale des capsules surrénales. *Société de Biologie de Belgrade*, 24 mars 1924; *Bull. des Soc. de Biol.*, 1924, p. 1083.
- HAWK and BERGEIM. — Ninth Ed., pp. 512, to 515, *Blakiston's Son and C°*, Phila.
- HEALD (S.-I.) et WILSON (A.-J.). *Brit M. J.*, I : 852, 1923.
- HERZOG (F.). — Ueber die myasthnischen Ermüdung anf Grund der Untersuchung des Aktionsstromes der Muskeln und des histologischen Befundes. *Deutsch Arch. f. Klin. Med.*, 1917, vol. 123, p. 76-106.

- HEUSSER (H.). — Schweiz. med. Wochenschrift. 52 : 1080, 1922.
- HEVEROCH. — Verein der Böhmhertz. in draf, 3 nov. 1903.
- HEY (J.). — München med. Wochenschrift. 50 : 1867, 1903.
- HIGIER. — Deutsche Zeitscher f. Nervenhlkd, 1922, vol. 75, p. 250.
- HODLMOSEN. — Beitrag zur Klinik der myasthenischen Paralyse. Zeitsch für Heilkunde, 1902, XXIII, p. 279.
- HOFFMANN (H.). — München med. Wohenschr. 51 : 1027, 1904.
- HOLMES-GORDON. — Brain, 46 : 279, 1923.
- HOPPE. — Ein Breitag zur Kennetniss der Bulbärparalyse. Berlin, Klin, Woch, 1892.
- HOSKINS et DURAND. — Action de l'adrénaline sur la fatigue. American Journal of Physiology, 1^{er} sept. 1923.
- HUN, BLUMER et STREETER. — Myasthenia gravis. Albany Medical Annals. XXV, 1904, p. 28.
- HUNTER. — A case of asthenic bulbar paralysis (myasthenia gravis). Lancet, 1901, p. 1580.
- HUNTER (J.-I.). — The Relationship of the sympathetic Innervation to the Tone of skeletal Muscle, Brain, 44 : I, 1921.
- HURT HENRY (H.). — Maysthenia gravis with opthalmoplegia and constitutional anomalies in sister. Arch. Neurol. et Psychat., N° 3, 1927.
- HUTTER (Ant.). — Un cas de myasthénie grave. Psychiatrische en Neurologische Bladen, 1920, N° 5-6, 352; In Nervous, 1922, I page 126.

I

- INDEMANS. — La myasthénie grave pseudo-paralytique comme expression de l'insuffisance des sécrétions internes. Encéphale, 1907 (Congrès d'Amsterdam), p. 449-450.
- INGELMANN (R.-S.). — Echo médical du Nord, 1906.
- INTOSH (A.-W.-Mac). — Myasthénie grave. Aberden medico. chirurgical Society, 7 février 1907.
- IZARD. — Voir Lereboullet.

J

- JACKSON (A.-S.) and BATES (A.-D.). — Myasthénia gravis, Report of a case J. Am. M. Ass. Chicago, 1923, XXXI, 114.
- JELLIFFE (S.-E.). — Discussing Paper by Dr. Chas. L. Dana Some therapeutic Expériences of Myasthenia gravis. Jour. Nervous and Mental Diseases, 55 : I, p. 47.

- JELLIEFFE and WHITE. — Disease of the Nervous System. Third. Ed., page 269, 1919, Lea and Febiger pub.
- JOLLY. — Ueber Myasthenia gravis pseudoparalytica. Berlin, Klin. Woch., 1895, p. 1 et 33.
- JONES (W.-A.). — Un cas de myasthénie grave avec Thymome. J. of Am. med. Assoc., p. 1354, 4 novembre 1916.

K

- KACENELSON (A.). — Aus der kasuistik der Myasthenia mit endocrinen Störungen. Bemerkungen über Aethiologie und Pathogenese. Polska Gazetta lekarska, N° 39-40, 1924.
- KALISCHER. — Zur Casuistik der asthenischen Bulbärparalyse oder Myasthenia pseudoparalytica. Deutsch. Zeitsch. f. Nervenheilkr. 1897, vol. x, p. 321-334.
- KALT. — Voir Guillain (Georges).
- KAUFMANN (M.). — Stoffwechseluntersuchungen bei einem Fall von myasthenischer Paralyse. Monatsch. für Psych. und Neurol, 1906, xx, p. 299.
- KAUFMANN (M.). — München. med. Wchnschr, 54 : 756, 1907.
- KAUFMANN (M.). — Jahrb. f. Psychiat. u. Neurol. 14 : 173, 1909.
- KELLER (K.). — A myastheniáról és jellemző Villamos reakziójáról. Orvosi Hetilap; 1913.
- KESCHNER, MOSES and STRAUSS (Israël). — Myasthenia gravis. Arch. Neurology and Psychiatry 17 : 3-337. March. 1927.
- KETLY (Von). — Pestes Med. Presse 1905, page 1093.
- KETLY (Von). — Deutsche Ztschr. f. Nervenheilk., 31 : 241, 1906.
- KLIPPEL. — Voir Launois.
- KLIPPEL et VILLARET. — Asthénie et atrophies myopathiques. Arch. gén. de Médecine, 1906, N° 7.
- KNOBLAUHT (A.). — Frankfurt Ztschr. f. Path. 2 : 57, 1908.
- KOJEVNIKOFF (A.). — Zwei Fälle von asthenischer Bulbärparalyse. Deutsch. Zt. f. Nerv. 9 : 242, 1896.
- KOLLARITZ. — Der myasthenische Symptomcomplex. Deutsch. Arch. für klin. Med. 1902, vol. LXXII, p. 161.
- KOLLICHER. — Soc. de Neur. et de Psych. de Varsovie, 17 déc. 1910.
- KRAMER. — La réaction myasthénique pendant une paralysie post-diphthérique. Neurologische Zentralblatt, 1918, p. 95.

KRUPENIN (S.). Ein Fall von Tonusveränderung und myasthenischen Erscheinungen bei einem Kinde (Russisch). Analysé dans le Zentral, f. d. ges. N. und Psy. 43 : 684, 1926.

KUH (S.) et BRAUDE (M.). A contribution to the pathology of myasthenia gravis. Journal of nervous and mental diseases, XL, 1913, p. 617.

L

LAIGNEL-LAVASTINE et BOUDON. — Un cas de myasthénie grave avec autopsie. Soc. de Neurol. Séance du 13 mai 1909.

LANDOUZY et SEZARY. — Myasthénie d'Erb et Insuffisance Surrénale. Soc. de Neurologie, 9 mai 1912. Rev. Neurol. 1912, p. 712.

LAPICQUE (L. et M.). — Modifications de l'excitabilité musculaire par la fatigue. Soc. de Biologie, 82, 1919, p. 772.

LAPICQUE et NATTAN-LARRIER. — Action de l'adrénaline sur l'excitabilité musculaire et sur la fatigue. Soc. de Biologie, 4 mars 1922.

LAQUER. — Volkmann's Sammlung, Klin. Vorträge 1898, N° 205.

LAQUER (L.) et WEIGERT (C.). Beiträge zur Lehre von der Erb'schen Krankheit. Neurol. Central. 20 : 594 : 1901.

LARGET-PIET (André). — Contribution à l'étude du syndrome d'Erb-Goldflam (myasthénie paralytique). Considérations cliniques, anatomopathologiques et pathogéniques. Paris, 1924, 39 p., 8°.

LARUELLE. — Syndrome myasthénique et basedowien associés. Soc. Belge de Neurologie, 27 nov. 1926.

LAUBRY, WALTER et DEGLAUDE. — Etude de la fatigue du gastrocnémien de la grenouille. Comparaison de la courbe électro-myographique à celle des électrocardiographes. Soc. de Biol., 30 janv. 1926. Bull. des Soc. de Biol., 1926, p. 240.

LAUNOIS, KLIPPEL et VILLARET — Myasthénie Bulbospinale. Soc. de Neurologie, 2 février 1905. Rev. N. 1905, p. 239.

LAUTZENBERG. — Voir Brissaud.

LECLERC et SARVONAT. — Un cas de myasthénie. Rev. de Médecine, 25 : 862, 1905.

LEJONNE. — Voir Raymond.

LÉON (Jacinto de). — Contribution à l'étude de la paralysie myasthénique. Archives de Psiquiatria y Criminologia, Buenos-Aires, juillet-août 1904, p. 479-486.

LEREBoullet, IZARD et MOUZON. — Un cas de myasthénie datant de 13 ans, avec altérations osseuses maxillo-dentaires à évolution progressive. — B. et M. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris n° 40, p. 6118, 30 décembre 1920.

- LEREBoullet et BAUDOIN. — Myasthénie bulbo-spînale et lymphosarcome du médiastin. Un nouveau cas avec autopsie. B. et M. de la S.M.H.P., 2 décembre 1910, p. 642.
- LESBROC. — Voir Beriel.
- LEVI. — Radiologische Untersuchungen über die Ermüdbarkeit des Herzens und des Zwerchfells bei Myasthenia gravis. Wien. Klin. Rundschau., 1906, xx, p. 265.
- LÉVY-VALENSI, FEIL et GOLDBERG. — Syndrome myasthéniforme du voile chez un tuberculeux. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp., 1926, page 1753.
- LÉVY-VALENSI. — Voir Claude.
- LEWANDOWSKY. — Handb. d. Neurologie. Berlin, 1911, vol. II, 1.
- LIEFMANN. — Ein Fall von asthenischer Bulbärparalyse mit Sections befund. Deutsch. Zeitsch. für Nervenheilk. Vol. XXI, 1902, p. 159.
- LINK. — Beitrag zur Kenntniss der Myasthenia gravis mit Befund von Zellherden in zahlreichen Muskeln. Deutsche Zeitsch. für Nervenheilk. XXIII, 1903, p. 114.
- LOFFLER (W.). La mesure de l'unité du métabolisme dans le trouble des organes à sécrétion interne (Myasthénie, etc...). Zeitsch. f. Klin. Med. LXXXII, 1919, Cahiers 3 et 4. Analysé Neurol. Centralblatt, 1919, p. 38.
- LONG et WIKI. — Un cas de syndrome d'Erb (paralyse bulbaire asthénique) suivi d'autopsie. Rev. Méd. de la Suisse Romande, 1901, v. XXI, p. 401.
- LÖRENZI (di). — Thèse de Florence, 1904-1905.
- LUCIEN, PARISOT et RICHARD. — Traité d'endocrinologie. « Les Parathyroïdes et le Thymus », 1 vol. Doin, éditeur, Paris, 1927.
- LUNDBORG. — Deutsche Zeitsch für Nervenheilk. Bd XXVII, 1904, p. 217.

M

- MAC CARTHY. — Voir Burr.
- MAC KENDREE (Charles A.). — Un cas de myasthénie grave. J. of the Am. Med. Assoc., 31 octobre 1914, p. 1553.
- MANDELBAUM (F.-S.) et CELLER (H.-L.). A contribution to the pathology of myasthenia gravis. Pral. of Exper. Medicine, 1908, vol. 10, p. 308.
- MANDELBAUM (F.-S.) et CELLER (H.-L.). — Soc. de Neurologie de New-York, 3 mars 1908, in Journ. of nerv. and mental diseases, XXXV, 1908, n° 8, p. 515.
- MARBURG. — Zeitschrift für Heilkunde, 28 : 11, 1907.

- MARBURG. — Zur Pathologie der Myasthenie. Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilk., 1907, p. 62.
- MARIE (Pierre) et ROQUES. — Syndrome bulbaire d'Erb. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1898, p. 437.
- MARIE (Pierre) et ROBERT. — Soc. de Neur., 6 nov. 1913.
- MARIE (Pierre), BOUTTIER (H.) et BERTRAND (Y.). — Myasthénie progressive. Annales de Médecine, 1920, 10, n° 3.
- MARIE (Pierre) et BOUTTIER (H.). — L'extrait surrénal total, médication d'urgence dans la myasthénie d'Erb au cours des accidents graves. B. et M. de la Soc. Méd. Hôp. de Paris, an XXXVI, n° 15, p. 575, 30 avril 1920.
- MARINESCO. — Nouvelle contribution à la pathogénie de la myasthénie. La myasthénie est une dysvégétation d'origine vraisemblablement surrénalienne. Bull. et Mém. de la S.M.H.P., t. 41, n° 33, p. 1369, 12 nov. 1925 ; in RN. 1926, p. 123.
- MARINESCO. — Recherches sur la physiologie et l'histologie pathologique de la myasthénie, le rôle du système végétatif dans cette maladie. Bul. et Mém. de la S.M.H.P., 8 mai 1925, page 690.
- MARINESCO. — Nouvelles contributions à l'étude de l'histologie et de la pathogénie de la myasthénie. Rôle du système végétatif dans cette maladie. Annales de Médecine, n° 5, 1925.
- MARINESCO. — Voir Athanasiu.
- MARINESCO. — Voir Widal (F.).
- MARINESCO et MIHAILESCO. — Un cas de myasthénie familiale. Soc. Roumaine de Neurol. et Psych., 8 déc. 1906. Revista stîntelor medicale, n° 1, 1907.
- MARINESCO (G.) et J. ATHANASIU. — Recherches ergographiques plethysmographiques, cardiographiques, myothermiques et myoélectriques dans la myasthénie. C.R. Soc. de Biol., t. LXXVII, p. 551, 1914.
- MARIO MAZEPRIM. — Réf. Méd., 8 août 1914.
- MARKELOW (G.-I.). — Therap. Obozr. Odessa, 3 : 585, 1910.
- MARKELOW (G.-I.). — Myasthénie. Journal (russe) de Neuropathologie et de Psychiatrie de Korsakoff, fasc. 1, 2, 1910.
- MARKELOW (G.-I.). — Symptomatologie et Pathogénie de la Myasthénie. Journal de Korsakoff sur la Neuropath. et Psych. (Russk Vrach), XI, 1911, p. 185.
- MARKELOW (G.-I.). — Arch. f. Psych., 29 : 482, 1912.
- MARKELOW (G.-I.). — Obozr. Psikhiat. Neuro. 17 : 347, 1912.
- MASSOLONGO (R.). — Gaz. hebd. de Méd., 97 : 1161, 1901.

MASSOLONGO (R.). — Clin. Méd. Ital., 41 : 155, 1902.

MASSOLONGO (R.). — Commun. au XI^e Congrès de la Soc. Italienne de Méd. int., Pise, octobre 1901. Analysé in Sem. Med. 1901, p. 375.

MASSOLONGO (R.). — Riforma Med. oct. 1902, p. 52, et Rev. Neurol., 1903, p. 159.

MASSOLONGO (R.). — La physiopathologie de la myasthénie bulbo-spinale et la théorie pluriglandulaire. Regio Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti, 26 nov. 1911, Il Policlinico (Sez. prat.), fasc. 1, p. 25, 1^{er} janvier 1912. Analysé in Rev. Neur., 1912, p. 300.

MASSOLONGO (R.). — La physiopathologie de la myasthénie bulbo-spinale et la théorie pluriglandulaire. Riforma Medica an. 18, n^{os} 8 et 9, p. 197-201 et 225-231, 24 février et 2 mars 1912. Analysé in Rev. Neurol. 1912, p. 711.

MATHIAS (E.). — Zschr. f. d. ges. Neurol., LXIII, 155-171, 1921.

MELLA (H.). Irradation of the thymus in myasthenia gravis. Med. Clin. N. Am. Phila, 1923, IV, 142-160.

MENDEL (K.). — Ein Fall von Myasthenia pseudoparalytica gravis. Neurologisch. Centralbl. 3 : III, 1901.

MERLE. — Voir Delamare.

MEYER. — Myasthenia pseudoparalytica und hyperleucocytose. Congrès de Méd. int., Wiesbaden, 15-18 avril 1907. In Berlin. Klin. Wochenschrift, 1907, p. 615.

MEYERSTEIN. — Ueber das combinirte Vorkommen von Myasthenia und Basedow'scher Krankheit. Neurol. Centralblatt, 1904, p. 1089-1092.

MIGNOT. — Voir Souques.

MIHAILESCO. — Voir Marinesco (G.).

MOHR. — Berl. Klin. Wchnschr, 46 : 1052, 1903.

MONGUZZI (Umberto). — La réaction myasthénique dans la neurasthénie traumatique. Gaz. Méd. Lombard, 1907. Anal. in Rev. Neurol., 1907, p. 951.

MOSES. — Voir Keschner.

MOTT (Frédéric-W.) et BARRADA (D^r Y.-A.). — Pathological findings in the central nervous system of a case of myasthenia gravis. Brain, Part. I, vol. 46, July 1923, p. 236.

MOUTIER. — Article dans « La Pratique Neurologique ».

MOURAD-KROHN (G.-H.). — Myasthénie grave. Norsk Mag. f. Loegevidenskapen, n^o 5, 1918.

MOUZON. — Voir Lereboullet.

- MURRI. — Sopra un caso di malattia di Erb. Policlinico, 1895.
- MURRI. — Stanchezza e miasthenia Riv. crit. d. clinic. medic., 1902, n° 41 et suivants.
- MURRI. — Deutsch. Med. Wchnrsch. 5 : 307, 319, 331, 339, 347, 357, 365, 1904.
- MUSKENS. — Nederl. Tijdsch vor Jeneeshe, 1906, p. 1902.
- MYERS. — Myasthenia gravis. Journ. of pathol. a bact. 1903, vol. VIII, p 306-345.

N

- NATTAN-LARRIER. — Voir Lapicque.
- NAZARI (Alessio). — Sulle anatomica patologica de la myasthenia grave. Il Poliniclo, vol. XIII, mai 1910, fasc. 5, p. 193-211.
- NEGRO (C.). — La myasthénie d'origine périphérique. Deux cas d'une forme particulière de myasthénie. Revista Neuropatholog., sept. 1906 et 1907, n° 2.
- NIELSEN (Johannes) and ROTH (Paul). — Myasthenia gravis. Nervous and mental diseases, janv. 1928, n° 1, p. 32.

O

- OBRÉ. — Action de l'adrénaline et de l'extrait surrénal sur l'excitabilité musculaire. Société de Biologie de Nancy, 20 fév. 1923. Bull. des Soc. de Bio., 1923, p. 585.
- OLIVER et SCHAFER. — L'action de l'extrait de capsules surrénales prolonge la contraction des muscles striés. Journ of Physiology, 1895.
- OPPENHEIM. — Uber einem Fall von chronischer progressiver Bulbärparalyse ohne anatomischen Befund. Arch. f. path. Anat. und Physiol., 1887, vol. CVIII, p. 522.
- OPPENHEIM. — Dic myasthenische Paralyse. Berlin, S. Karfer, 1901.
- OPPENHEIM. — Zur myasthenischen Paralyse. Deutsch. Med. Woch. 30 : 1053, 1904.
- OPPENHEIM. — Art : Myasthenia gravis. Textbook of Nervous Diseases. Ed. 5, G.E. Stechert et Co., New-York, 1911, II.
- OSANN. — Klinischer, anatomischer Beitrag zur Kenntniss der myasthenischen Paralyse. Monatsch f. Psych. und Neurol., 1906, vol. XIX, p. 526-543.
- OULMONT et BAUDOIN. — Paralysie bulbospinale asthénique. Soc. de Neurol., 6 avril 1905, Revue Neurol. 1905, page 452.

P

- PANELLA. — Réapparition de la contraction dans un muscle fatigué au point d'être devenu incontractile. Arch. Ital. de Bio., 1908.
- PARHON (C.-J.). — Compt. rend. Soc. de Bio. 76 : 663, 1914.
- PARHON (C.-J.). — Hyperealcémie et Myasthénie. Revue Neurologique, 1925, t. II, page 166. Soc. de Neurologie, séance du 2 juillet 1925.
- PARHON (C.-J.). — Rapports de la myasthénie, de l'hypercalcémie et de l'hyperparathyroïdie. R. N. 1926, T. I, p. 610.
- PARHON (Cl.) et URÉCHIE (Cl.). — Un cas de byasthénie bulbospinale. Opothérapie hypophysaire. Amélioration. Revista Stüntelor Medicale n° 1-2, 1909.
- PARISOT. — Voir Lucien.
- PATRICK. — J. of the Am. Med. Ass., 1902, p. 58.
- PATRICK. — J. of the nerv. a ment. dis., février 1902.
- PATRZEK (F.). — Eine atypische Form der Myasthenia gravis Pseudoparalytica. Kombiniert mit Sklerodermie und Schwäche des Adrenalsystems. Zeitchr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., 63 : 155, 1921.
- PAUL. — Boston Med. and Surgical Journal, 2 décembre 1900, p. 632.
- PAULIAN (Em. Demètre). — Considérations étiologiques sur la Myasthénie et ses relations avec l'Encéphalite Epidémique. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des hôp. de Paris, t. 39, n° 33, p. 1523, 16 nov. 1923.
- PAULIAN et ARICESCO. — Contribution clinique à l'étude de la myasthénie. Soc. de Neurologie, 29 mars 1928. Rev. Neurolog., 1928, p. 581.
- PEL (P.-K.). — Berl. Klin. Wchnschr., 41 : 917, 1904.
- PEL (P.-K.). — Centralbl. f. allg. Pathol. u. path. Anat., 18 : 390, 1907.
- PEL (P.-K.). — Verhandl. d. Kong. f. inn. Med., 24 : 95, 1907.
- PEMBERTON. — The metabolism of myasthenia gravis, with a suggestion regarding traitement. Amerc. Journ. of the Med. Sciences, CXXXIX, 1910, 816.
- PIC et BLANC-PERDUCET. — Un cas de myasthénie grave progressive, syndrome d'Erb-Goldflam. Lyon Médical, 23 février 1913, p. 380.
- PIERCHALLA. — Therap. Halbmonatsch, 35 : 504, 1921.
- PINELES. — Zur Kenntniss des bulbaren Symptomencomplex. Jarrb. f. Psych., 1895, vol. XIII, n. 216-242.
- PIPER. — Electrophysiologie meuschlicher Musklen. Berlin, 1923.
- PORAK (R.). — Voir Claude.
- POSEY (William Campbell). — Myasthénie grave. Relations de trois cas. J. Of. the Am. Med. Assoc., p. 1007, 24 sept. 1921.

- PRANDI (Teresio). — Syndrome myasthénique post-thyphoïdique. *Gazetta degli Ospedali e delle Cliniche*, an XXVIII, n° 6, p. 53, 13 janvier 1907.
- PULAY (Edwin). — Myasthénie grave avec autopsie. *Neurol. Centralblatt*, vol. XXXVIII, p. 263. In *Nervous* 1922, I, p. 329.
- PUTMANN. — *The Lancet*, 1907, p. 4387.

R

- RAD. — Ueber Myasthenie. *Münch. med. Wchnschr.*, 54 : 1209, 1907.
- RAUTENBERG. — *Deutsche Arch. f. Klin. Med.*, 93 : 389, 1910.
- RAYMOND. — *Pathologie nerveuse*. Paris, 1910 (V^e partie).
- RAYMOND et ALQUIER. — Un cas d'asthénie motrice bulbo-spinale avec autopsie. *Arch. de méd. expérimentale*, vol. XVII, 1905, p. 409.
- RAYMOND et SICARD. — Myasthénie bulbo-spinale, guérison depuis quatre ans. *Soc. de Neurol*, 12 janvier 1905. *R. N.* 1915, page 120.
- RAYMOND et LEJONNE. Deux cas de myasthénie bulbo-spinale. *Rev. Neurol.* n° 15, 15 août 1906.
- RAYMOND, LEJONNE et CHARTIER. — *La myasthénie bulbo-spinale*. Clinique Neurologique, Delarue, éditeur, 1910.
- REIN. — Sur l'anatomie pathologique et la clinique de la myasthénie. *Courrier Neurologique (Russe)*, LVIII, 1911, p. 904.
- RENEKI. — Fall von Myasthenie. *Jahr. d. Psych. und Neurol.*, 633, 1902.
- RENEKI. — Sur la myasthénie. *Przeglad Cekarski*, 1902. *Anal. in Neurologische Centralblatt*, 1904, p. 78.
- RENNIE. — Exophthalmie goiter with myasthenia gravis. *Review of neurol. and psych.*, avril 1908 (*Anal. in Revue Neurologique*, 15 octobre 1908).
- RENNIE. — Exophthalmie Goiter with M. Gravis. *Medical Jour. of Australia*, nov. 15 1919. In the n. et m. diseases, 1921, I, p. 143.
- RENZI (Enrico di). *Myasthenia gravis*. *La Nuova Revista clinico-terapeutica*, n° 7, juillet 1907.
- RICHARD. — Voir Lucien.
- RIESMAN (David). — Etats particuliers d'asthénie de courte durée. Guérison. *Journ. of the American Med. Assoc.*, vol. LVIII, n° 24, p. 1846, 15 juin 1912.
- RIGGS (Eugène). — Myasthénie grave. *The Journal of the Am. Med. Assoc.* 15 décembre 1906.
- ROASENDA. — Rocerche clinica sperimentale sulle miastenie di origine nervosa periferica. *Torino*, 1908, et *Annal. di frenvatricio*, juin 1908.
- ROBERT. — Voir Marie (Pierre).

ROGUES DE FURSAC. — Voir Dufour.

RONCORONI. — Note sur la réaction électrique myasthénique. *Archivio di Psichiatria, Neuropat., Antrop., Crim. e Med. Leg.*, an XXVI, fasc. 1-2, p. 113, 1905.

ROQUES. — Voir Marie (Pierre).

ROSENBLOOM. — Voir Diller.

ROSENHECK (Charles). — Myasthénie grave. Relation d'un cas. *Journal of the American Medical Association*, p. 1211, 26 avril 1919.

ROSSI (Italo). — Voir Roussy (G.).

ROTH (Paul). — Voir Schumacher.

ROTH (Paul). — Voir Nielsen (Johannes).

ROUSSY (G.) et ITALO ROSSI. — Un cas de myasthénie grave progressive d'Erb-Goldflam. *Revue Neurologique* n° 3, 1911.

S

SACHS (B.). — Discussing Paper by Dr. Chas. L. Dana. Some therapeutic Experiences of Myasthenia gravis. *Journ. Nervous and Mental Diseases*, 55 : 1, p. 47.

SAGER. — Voir Marinesco (G.).

SALMON (Alberto). — La reazione di Jolly (r. miastenia), *Il Policlinico*, vol. XIV-M fas. 4, p. 157-166, avril 1907; *Anal. in Rev. Neurol.*, 1907, page 951. — *Policlinico* 14 : 157, 1913.

SANCHIS BANUS (José). — « Sobre la myasthenia grave pseudoparalytica ». *Arch. de Méd. Cirur. Especialidades*, n° 227, 1925.

SARBO. — Analysé dans *Zeutrbl. f. ges. Neur. und Psych.*, 1922, vol. 27, page 509.

SARGENT. (C.-S.). — Voir Crudden.

SARGENT (S.-S.). — Voir Crudden.

SARVENAT. — Voir Leclerc.

SCHAFER. — Voir Oliver.

SCHAFFER et BRIEGER. — *Deutsches Arch. f. Klin. Méd.* 138 : 28, 1922.

SCHLAFF (Max) et WALSH (J.). — Myasthénie grave. *The J. of nervous and mental diseases*, sept. 1910, N° 9.

SCHUMACHER et ROTH. — *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. und Chir.* 25 : 746, 1913.

SCHOULER. — Un cas de myasthénie grave. *Moniteur (Russe) Neurologique*, fasc. 4, p. 754-773, 1908.

SCHULTZE. — Voir Geise.

SCHURER. — Troubles bulbaires de la parole pendant une paratyphoïde. *Deutsche Zeitsch. Nerv.*, LXIV, cahiers 3-4.

SENATOR. — Asthenische Lähmung. Albumosurie und multiple Myelome. *Berlin, Klin. Woch.*, 1899, p. 161-164.

SÉZARY. — Les syndromes surréno-musculaires. *Semaine Médicale*, 5 février 1913, p. 61.

SÉZARY. — Sur la pathogénie de la myasthénie. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 17, 15 mai 1925.

SÉZARY. — De l'opothérapie surrénale et hypophysaire dans certains états myasthéniques. *Journal médical français*, décembre 1913.

SÉZARY. — Voir Landouzy.

SGROSSO (S.). — Un caso di morbo di Erb-Goldflam con diminuzione dell'acutezza visiva. *Arch. di ottal.*, Napoli, 1925, XXXII, 346-357.

SICARD (J.-H.) et FORESTIER (J.). — Myasthénie bulbo-spinale avec contractions fibrillaires. *Société de Neurologie*, 1^{er} décembre 1921; *Revue Neurologique*, 1921, p. 1263.

SICARD. — Voir Raymond.

SIMMONDS (M.). — *Ztschr. f. Krebsforsch.*, 12 : 280, 1912-1913.

SINKLER. — Asthenic bulbar paralyse. *J. of. nervous a. ment. Disease*, 1899, vol. XXVI, p. 536-544.

SINKLER. — *Philadelphia méd. Journ.*, 1907, p. 157.

SITSEN — Myasthénie grave pseudo-paralytique. *Nederl. Tijdschr. voor Geneesch.*, juin 1906. *Anal. in Sem. Méd.*, 29 août 1906.

SKINNER (E.-F.). — A case of myasthenia gravis. *J. Neur. and Psych.* Bristol, 1923-24, IV, 344-351.

SMITH (H.-M.). — Voir Tilney (F.).

SNEVE (H.). — Myasthénie grave. *Saint-Paul Médic. Journal*, 1902.

SOLOMJAN. — Voir Domiguez.

SOMERVILLE HASTINGS. — Un cas de myasthénie grave avec symptômes laryngés. *Proceed. of the royal Soc. of Méd. of London*, janvier 1911, N° 3. *Laryngological Section*, 2 décembre 1910, p. 39.

SOSSEDOFF. — Contribution à l'étude du syndrome d'Erb. *Thèse de Genève*, 1897.

SOUQUES et MIGNOT. — Myasthénie avec troubles psychiques et sensitivo sensoriels. *Soc. Neur.*, 4 décembre 1913; *Revue Neurol.*, page 780.

SPILLER (W.-G.). — Voir Chadman.

- SPILLER (W.-G.). et BUCKMANN (E.-U.). — Myasthénie avec paralysie localisée aux muscles de l'œil. *J. Nerv. a. Ment. Diseases*, 32 : 469, 1905.
- SPILLER (W.-G.) et BUCKMANN (E.-U.). — *Am. J. M. Sc.* 129 : 593, 1905.
- SPRIGGS. — *Quart. J. Méd.*, I : 68, 1907.
- STARR (M.-A.). — Myasthenia gravis. *Journ. of Nerv. and Mental Disease*, 1912, XXXIX, p. 721.
- STCHERBACK (A.). — Des symptômes dystrophiques et de la diminution temporaire pathologique de l'excitabilité galvanique des muscles dans la paralysie myasthénique. *Rev. Neurol.*, 1909, N° 9, p. 539-541.
- STIEFEL (F.). — *Schweizer med. Wchnschr.*, 52 : 1056-1078, 1922.
- STEINERT. — *Deutsches Arch. f. Klin. Med.* 78 : 346, 1903; *Anal. in Neurol. Contralblatt*, 1904, p. 80.
- STERLING. — *Kasuistische Beiträge zum Kapitel der astenischen Paralyse. Monats. f. Psychiatrie und Neurologie*, t. XVI, fas. sup., p. 165.
- STERN ERICH. — « Rapport sur la pathogénie de la myasthénie ». *Neur. Centr.*, XXXIII, 1914, p. 409.
- STIEFEL (F.). — *Schweiz. med. Wochenschrift*. 52 : 1056-1078, 1922.
- STRAUSS-ISRAEL. — Voir Keschner.
- STREETER. — Voir Hun.
- STRUMPELL (Von). — Ueber Myasthenie und myasthenische Reaktion. *Deutsches Arch. f. Klin. Medizin.*, 1903; *Anal. in. Neurol. Centralblatt*, 1904, page 80.
- STRUMPELL (Von). — *München. med. Wochenschrift*. 59 : 1018, 1912.
- SYMONDS (C.-P.). — Case of Myasthenia gravis in which throat symptoms were an early sign. *Proc. Royal Soc. Med. London*, 1922-23, XVI, Sect. Laringol. 17.
- SYMONDS (C.-P.). — *Brain*, 46 : 279, 1923.

T

- TAYLOR (James). — *Polyclinic London* 7 : 77, 1903.
- TAYLOR (James). — *Polyclinic London* 9 : 40, 1905.
- TAYLOR (James). — *Proc. Roy. Society Med. (Neurol. Sect.)* 6 : 69, 1912-1913.
- TAYLOR (James). — « Variations in the clinical course of cases of Myasthenie ». *Ophthalmoscope*, sept. 1916.
- TERRIS (E.). — Voir Carnot.

- TESTI (Armando). — La maladie d'Erb. *Riforma Medica* au XXII, N° 15, page 396-407, 14 avril 1906.
- THÉVENARD (André). — Voir Foix.
- THIROLOIX. — Voir Grandhomme.
- THOMAS. — Voir Déjerine.
- TURNER. — Ueber den Einfluss von Thymusextrakten. *Arch. für der gesam. Physiol.*, 1924, N° 202, p. 444.
- TIETZ-LOTHAR. — Ein Fall von Myasthenia gravis pseudoparalytica auf einem Adenom der Nebenniere beruhend. *Klin Woch.*, Berl., 1924, vol. 3, page 1862.
- TILNEY. — Un cas de myasthénie grave pseudo-paralytique avec adénome de l'hypophysie. *Neurographs*, I, N° 1, 1907.
- TILNEY (F.) et SMITH (H.-M.). — Contribution à l'étude de la myasthénie grave. Proposition d'un changement de nomenclature. Relation de deux observations anatomo-cliniques *Neurographs*, vol. 1, p. 178-202, 12 janvier 1911.
- TOBIAS (E.). — Ueber myasthénische Paralyse und ihre Beziehungen zu den Drüsen mit innere Sekretion. *Neurologische Centralblatt*, 1912, N° 9.
- TRAMONTANS (V.). — « Un caso di morbo di Erb-Goldflam con autopsia ». *Rinnovamento Medico*, n°s 20-21, 1926.
- TROCELLO (E.). — Myasthénie pseudo-paralytique familiale. *Revue Suisse de Médecine*, t. XVIII, N° 1-2, février 1918.
- TROTAIN. — Voir Boidin.
- TULLIO (P.). — *Ann. di Elett. Med.* 10 : 191, 1911.
- TULLIO (P.). — Influence de l'intensité du courant faradique sur l'excitation et l'inhibition des muscles et sur la réaction myasthénique. *Archiv. intern. de physiologie*, 1914, XIV, p. 243-258.

U

- URECHIE (C.). — Voir Parhon (C.-J.).

V

- VALDÉS-ANCIANO (J.-A.). — Myasthénie pseudo-paralytique; syndrome d'Erb-Goldflam. *Revista Medica Cubana*, t. IV, N° 6, p. 301, juin 1904.
- VAN BOGAERT (L.). — Voir Delbeke.
- VEDMAND (Helge). — Voir Wimmer (Aug.).
- VERDUN (P.). — Voir Claude.

VERGER. — Examen anatomique d'un cas de myasthénie. *Gaz. hebd. des Sciences méd. de Bordeaux*, 1903, p. 286.

VILLARET. — Voir Klippel.

VILLARET. — Voir Launois.

VINCENT (Cl.). — Voir Claude.

VINCENT (Cl.). — Voir Delille.

W

WALPORG (C.-P.) y del CASTILLO (E.-B.). — Miastenia grave pseudoparalitica de Erb-Goldflam. *Semano med. Buenos-Aires*, 1926, XXXIII, pt. 2, 441-450.

WALSER. — Voir Laubry.

WALSH (J.). — Voir Schlaff (Max).

WEICHARDT (W.). — *München med. Wchnschr.* 53 : 135, 1906; *Med. Klin.* 2 : 1151, 1906.

WEIGERT (C.). — Voir Laquer (L.).

WHITE. — Voir Jellife.

WIDAL et MARINESCO. — Paralyse bulbaire asthénique descendante. *Presse Médicale*, 14 avril 1897.

WIKI. — Voir Long.

WILKS. — On cerebritis, hysteria, and bulbar paralysis, as illustrative of arrest of function of the cerebrospinal centres. *Guy's Hospital Reports*, 1877, vol. XXIII, p. 7.

WILLIAMS (B.-W.) et DYKES (S.-E.). — Observation on creatinuria glycoturia in M. G. *The Quarterly prf. of Medicine*, 1921-1922, vol. 15, p. 269. In *Nervous et mental disease*, 1925, I, p. 299.

WILSON (A.-J.). — Voir Heald.

WIMMER. — *Chronic epidemic encephalitis*, London, 1924.

WIMMER. — *Revue Neurologique*, 1925, t. I, p. 841.

WIMMER (Aug.) et VEDMAUD (Helge). — Le syndrome myasthéniforme dans l'encéphalite épidémique chronique. *Rev. Neurolog.*, 1926, p. 368-375.

WOLFF. — Myasthenia gravis und weibliches Genitalsystem. *Monatsch. für Geb. und Gyn. Berl.*, 1924, 99-105.

Z

ZAITSCHNIK. — Contribution à la connaissance des modifications de la sphère psychique dans la myasthénie. *Moniteur Neurologique (Russe)*, 1912, liv. II.

Table des Matières

Introduction	13
Historique	19
1 ^{re} Partie : Etude clinique	27
2 ^e Partie : Etude anatomique	73
3 ^e Partie : L'électrophysiologie de la myasthénie	87
4 ^e Partie : La pathogénie	117
5 ^e Partie : Le traitement de la myasthénie	135
Observations	145
Conclusions	175
Bibliographie	183

Imprimerie « Les Presses Modernes »

45, Rue de Maubeuge - Paris

- Ateliers à Troyes (Aube) -
